

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

TRANSPOSICIÓN [2,3]-SIGMATRÓPICA DE 3-SULFINIL
DIHIDROPIRANOS: APROXIMACIONES SINTÉTICAS A
LA DISIHERBAINA Y AL ÁCIDO PSEUDOMÓNICO B

Tesis doctoral

NADIA LWOFF IVANISSEVICH



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL, C.S.I.C.

Madrid, 2008

DIRECTOR: Dr. Roberto Fernández de la Pradilla, Profesor de Investigación (CSIC)

El trabajo presentado en esta memoria ha sido realizado en el Departamento de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General del CSIC, entre Octubre de 2003 y Diciembre de 2007, bajo la dirección del Dr. Roberto Fernández de la Pradilla, a quien quiero expresar mi agradecimiento por ofrecerme la posibilidad de realizar esta tesis doctoral.

Este trabajo de investigación ha estado financiado por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (proyectos BQU 2003-02921 y CTQ2006-04522/BQU), así como por la Comunidad Autónoma de Madrid (proyectos GR/SAL/0823/2004 y S-SAL-0249-2006). Quiero agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una beca predoctoral para la realización de esta tesis doctoral así como la ayuda económica prestada para una estancia de tres meses en University of Toronto, bajo la dirección del profesor Mark Lautens.

Agradezco a la Dra. Ofelia Nieto y al Dr. Bernardo Herradón su acogida en el Instituto para la realización de este trabajo de investigación.

En general, quiero agradecer a todo el personal de los distintos departamentos y servicios del centro, su disponibilidad cuando fue necesaria, que me facilitó el desarrollo de este trabajo.

Por último, debo agradecer el importantísimo apoyo de mis familiares, amigos y de todos mis compañeros de laboratorio. Gracias por todos los momentos que hemos compartido y disfrutado juntos y por todo lo que me habéis enseñado y ayudado durante los años de laboratorio y el tiempo de escritura de esta memoria.

"The human animal, like others, is adapted to a certain amount of struggle for life; the mere absence of effort from life removes an essential ingredient of happiness".

Bertrand Russell

"The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds new discoveries, is not 'Eureka!' but 'That's funny'..."

Isaac Asimov

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

En esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos que aparecen en "Guidelines for authors", (*J. Org. Chem.* **2004**, 69, 22A-23A), junto con las que se muestran a continuación:

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azabisisobutironitrilo
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazofosforina
BHT	2,6-Di- <i>terc</i> -butil metil fenol
CCF	cromatografía en capa fina
COSY	espectro de correlación ^1H - ^1H
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
dba	dibencilidén acetona
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona
ee	exceso enantiomérico
ed	exceso diastereomérico
EM	espectrometría de masas
equiv	equivalente
HMBC	espectro de correlación ^1H - ^{13}C a larga distancia
HMQC	espectro de correlación ^1H - ^{13}C a un enlace
HSQC	espectro de correlación ^1H - ^{13}C a un enlace
ImH	imidazol
IR	espectroscopía de infrarrojo
LDA	diisopropilamiduro de litio
MMPP	monoperoxiftalato de magnesio hexahidratado
NOE	efecto nuclear Overhauser
PCC	clorocromato de piridinio
P_2 - ^tBu	1- <i>terc</i> -butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2 ⁵ ,4 ⁵ -catenadi(fosfaceno)
P_4 - ^tBu	1- <i>terc</i> -Butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2 ⁵ ,4 ⁵ -catenadi(fosfaceno)
rd	relación diastereomérica

RMN	resonancia magnética nuclear
Rto	rendimiento
SP	sustrato de partida
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TEMPO	<i>N</i> -óxido de 2,2,6,6 -tetrametilpiperidinio
TES	trietsililo
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolilo
t	tiempo

Capítulo 1: *Introducción general*

3

Capítulo 2: *Síntesis enantioselectiva de sulfinil y sulfoximinoil dihidropiranos*

2.1. INTRODUCCIÓN	13
2.2. ANTECEDENTES GENERALES	14
2.3. ANTECEDENTES DEL GRUPO DE TRABAJO	21
2.4. OBJETIVOS	25
2.5. SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA	26
2.6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
2.7. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL	50
2.8. CONCLUSIONES	55
2.9. PARTE EXPERIMENTAL	57

Capítulo 3: *Estudio de la transposición sigmatrópica de sulfinil dihidropiranos. Aplicaciones sintéticas*

3.1. INTRODUCCIÓN	103
3.2. ESTUDIO DE LA TRANSPOSICIÓN SIGMATRÓPICA DE 3-SULFINIL DIHIDROPIRANOS	104
3.2.1. Antecedentes generales	104
3.2.2. Antecedentes del grupo de trabajo	112
3.2.3. Objetivos	112
3.2.4. Discusión de resultados	113
3.2.5. Asignación estructural	124
3.3. APLICACIONES SINTÉTICAS: SÍNTESIS FORMAL DE <i>ent</i> -DISIHERBAINA Y DEL ESQUELETO DE DESOXIMALAYAMICINA A	128
3.3.1. Antecedentes generales	128
3.3.2. Antecedentes del grupo de trabajo	143

3.3.3. Objetivos	144
3.3.4. Discusión de resultados	145
3.4. CONCLUSIONES	152
3.5. PARTE EXPERIMENTAL	154

Capítulo 4: Estudio de la reactividad de 3-dihidropiranoles. Aplicaciones sintéticas

4.1. INTRODUCCIÓN	201
4.2. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE 3-DIHIDROPIRANOLES	202
4.2.1. Antecedentes generales	202
4.2.2. Objetivos	217
4.2.3. Síntesis de productos de partida	218
4.2.4. Discusión de resultados	220
4.2.5. Asignación estructural	227
4.3. APLICACIONES SINTÉTICAS: SÍNTESIS TOTAL DE METIL Y ETIL DESOXIPSEUDOMONATOS B	228
4.3.1. Antecedentes generales	229
4.3.2. Discusión de resultados	240
4.4. CONCLUSIONES	249
4.5. PARTE EXPERIMENTAL	251

INTRODUCCIÓN GENERAL

1. INTRODUCCIÓN GENERAL.

La gran repercusión que la Química Orgánica sintética tiene sobre otras áreas como pueden ser las ciencias biológicas o la ciencia de materiales ha hecho que sea un área de la Ciencia en constante desarrollo. La síntesis orgánica además de generar estructuras que facilitan el conocimiento de nuevas funciones biológicas o nuevos materiales, proporciona nuevos compuestos con aplicaciones terapéuticas o nuevos materiales con interesantes aplicaciones físicas. La necesidad de sintetizar moléculas complejas, así como productos naturales y análogos rápida y eficazmente ha contribuido al desarrollo de los métodos de síntesis. La búsqueda de estos nuevos métodos constituye en la actualidad uno de los objetivos fundamentales dentro de la Química Orgánica sintética.

Por otra parte, teniendo en cuenta que la mayoría de las moléculas de origen natural que participan en procesos biológicos existen en una sola de sus formas enantioméricas, su interacción con diferentes compuestos tendrá naturaleza quiral. Por tanto es fundamental que la síntesis de estos compuestos se realice con control estereoquímico sobre cada uno de los centros quirales.

En este sentido, el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis asimétrica que permitan la obtención de moléculas que posean centros estereogénicos de forma enantioméricamente pura, constituye un área en la que se ha experimentado un gran avance en los últimos años, no sólo en relación con la síntesis de productos naturales, sino también con la síntesis de distintas moléculas de interés farmacológico donde la quiralidad es un factor determinante de su actividad.

Una molécula quiral con propiedades biológicas tendrá una interacción con su receptor de forma quiral, de manera que el receptor será capaz de discriminar de distintas maneras cada uno de los enantiómeros de dicha molécula. Mientras que la actividad de una molécula se debe normalmente a un enantiómero, el otro puede ser inactivo o provocar otros efectos por tener diferente interacción quiral con los receptores o acumularse en el organismo causando efectos nocivos. Por tanto la discriminación estereoquímica es un efecto de gran importancia en el diseño de fármacos enantioméricamente puros para lograr una mejor interacción con sus dianas. La administración de fármacos ópticamente puros presenta ventajas como la disminución de la dosis efectiva, lo que hace disminuir la carga metabólica asociada, y aumentar la confianza en la selección de la dosis; por otra parte se reducen las posibles interacciones con otras drogas y se eleva la actividad y selectividad, disminuyendo el riesgo de posibles efectos secundarios asociados al enantiómero.

La introducción de nuevos centros estereogénicos dentro de una molécula orgánica se lleva a cabo a través de tres procesos fundamentales. El primero consiste en partir de un material quiral y llevar a cabo una síntesis diastereoselectiva que no afecte al centro o centros estereogénicos. La gran mayoría de estos materiales quirales se obtienen

directamente de la naturaleza (aminoácidos, azúcares o esteroides) y son compuestos enantioméricamente puros.¹ Esta aproximación está limitada por el reducido número de productos naturales comerciales asequibles y el gran número de pasos de reacción que frecuentemente se requieren para transformar un producto natural sencillo en la molécula objetivo. Por otro lado, la unión temporal de un grupo quiral a una molécula aquiral puede inducir asimetría en una determinada transformación química dando lugar selectivamente a uno de los dos posibles diastereoisómeros. La posterior eliminación del auxiliar quiral da lugar al producto enantioméricamente enriquecido siendo la pureza óptica del producto final directamente dependiente de la de dicho auxiliar quiral.² Por otro lado, tras su recuperación puede ser nuevamente utilizado lo cual supone una ventaja económica ya que la mayoría de auxiliares quirales son caros. Finalmente, está la aproximación que utiliza la naturaleza a través de las enzimas y que supone la generación de estereocentros en moléculas aquirales por interacción con aditivos o catalizadores quirales. Para ello el reactivo quiral debe ser selectivo tanto en términos de inducción asimétrica como de especificidad de grupo funcional.³

A lo largo de las dos últimas décadas la utilización de sulfóxidos enantioméricamente puros en síntesis asimétrica ha experimentado un gran crecimiento, convirtiendo al grupo sulfinilo en uno de los auxiliares quirales más eficaces y versátiles para la formación estereocontrolada de enlaces C-C y C-X.⁴ Su eficacia se debe

¹ Para una revisión, véase: Hanessian, S. *The Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon Press: Oxford, 1983.

² Para revisiones sobre algunos auxiliares quirales de tipo canfenilo, véase: (a) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969-2004. (b) Oppolzer, W. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1941-1948. Para los derivados de oxazolidinonas, ver: (c) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109-1127. Para derivados de aminoácidos: (d) Martens, J. *Top. Curr. Chem.* **1984**, 125, 165-246.

³ (a) Para una revisión general, véase: Evans, D. A.; Johnson, J. S. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Eds., Springer: New York, 1999. (b) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325-335. (c) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336-345. (d) Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 363-372. (e) Fu, G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412-420. (f) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421-431. (g) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432-440.

⁴ Para revisiones bibliográficas de la química de sulfóxidos, véase: (a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185-196. (b) Posner, G. H. en *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press, Inc. London: 1983; Vol. 2, pp 225-241. (c) Andersen, K. K. en *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: 1988; capítulo 3, pp 56-94. (d) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: 1988; capítulo 16, pp 823-849. (e) Solladié, G. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, capítulo 3, pp 148-170. (f) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961-998. (g) Solladié, G.; Carreño, M. C. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: 1995; capítulo 1, pp 1-47. (h) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717-1760. (i) García Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín Cabrejas, L. M.; Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 925-930. (j) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J.; Page, P. C. B. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: 1998, capítulo 4, pp 97-155. (k) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Research Developments in Organic Chemistry* **1998**, 2, 343-349. (l) Baird, C. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1973-2003. (m) García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, M. B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, 204, 1-126. (n) Carretero, J. C.; Gómez Arrayas, R.; Díaz Buezo, N.; Garrido, J. L.; Alonso, I.; Adrio, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, 153-154, 259-273. (ñ) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, 69, 367-408. (o) Procter, D. J. J.

fundamentalmente a su elevada estabilidad conformacional,⁵ su capacidad para crear un entorno asimétrico en los átomos próximos y la disponibilidad de un gran número de métodos para su preparación de forma enantioméricamente pura.^{4e,f,g,j,x,y} Por otro lado, su versatilidad ha sido demostrada con la elevada inducción asimétrica encontrada en reacciones tan diversas como adiciones Michael,^{4c,d,g} formación de enlaces C-C utilizando α -sulfinil carbaniones,^{4e,f,6} cicloadiciones,^{4m} reducción de carbonilos,^{4a,g,h} adiciones radicálicas^{4q} y reacciones catalizadas por metales de transición.^{4x}

A diferencia de otros auxiliares quirales, una vez utilizado en un proceso concreto, el sulfóxido puede ser eliminado o transformado en otros grupos funcionales capaces de dar lugar a una elevada funcionalización final. Entre las transformaciones que se pueden llevar a cabo destacan la eliminación pirolítica *sin*, la transposición de Pummerer⁷ para generar compuestos carbonílicos y la transposición sulfóxido-sulfenato que conduce a alcoholes alílicos.

Dentro de los distintos tipos de compuestos sulfinílicos, los sulfóxidos α,β -insaturados constituyen uno de los grupos más utilizados en síntesis asimétrica. Por ejemplo, este tipo de compuestos se han empleado como aceptores Michael^{4b,d,8} o en reacciones radicálicas.⁹ También se han empleado en reacciones con metales de transición como reacciones tipo Heck¹⁰ o Pauson-Khand¹¹ (Esquema 1.1).

Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **2001**, 335-354. (p) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *70*, 897-920 (q) Wang, C.-C.; Huang, H.-C.; Reitz, D. B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, *34*, 271-319. (r) Solladié, G. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 443-452. (s) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 453-462. (t) Rodríguez, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889. (u) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Nájera, F.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507-3525. (v) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Arkivoc* **2002**, *11*, 79-98. (w) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *Arkivoc* **2003**, *7*, 328-401. (x) Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705. (y) Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Naso, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1855-1863. (z) Forristal, I.; *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, *26*, 163-185. (aa) Rodríguez Rivero, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Synlett* **2005**, 26-41. (ab) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559-5601. (ac) Feldman, K. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5003-5034. (ad) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1297-1330. (ae) Nenajdenko, V. G.; Krasovskiy, A. L.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12481-12539.

⁵ Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319-3328.

⁶ Hua, D. H. en *Advances in Carbanion Chemistry*; Snieckus, V., Ed.; JAI Press: 1992; Vol 1, pp 249.

⁷ (a) Kennedy, M.; McKerver, M. en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol 7, pp 193-214. (b) DeLucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. *Org. React.* **1991**, *40*, 157-207. (c) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401-2432.

⁸ Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 72-78.

⁹ (a) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11395-11401. (b) Keum, G.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1895-1897.

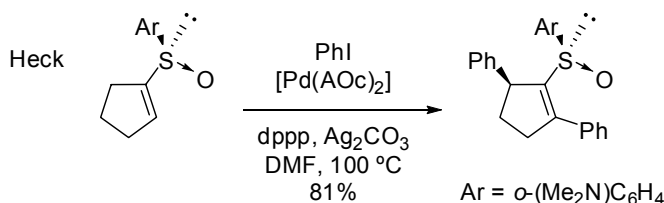
¹⁰ (a) Díaz, N.; Carretero J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129-7130. (b) Díaz Buezo, N.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890-3900.

¹¹ (a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411-7412. (b) Carretero, J. C.; Adrio, J. *Synthesis*, **2001**, 1888-1896. (c) Rodríguez Rivero, M.; de la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992-14993. (d) Rodríguez Rivero, M.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5443-5459.

Esquema 1.1

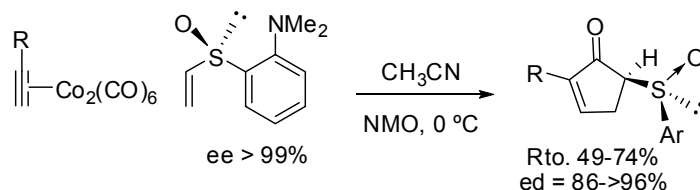
Carretero y col.

Chem. Eur. J. 2001



Chem. Eur. J. 2004

Pauson-Khand



Adicionalmente, los vinil sulfóxidos han sido ampliamente empleados como dienófilos en reacciones Diels-Alder o cicloadiciones 1,3-dipolares.¹² La introducción del grupo sulfonilo en acrilatos, acrilonitrilos, maleatos, maleimidias, vinil sulfonas y quinonas ha permitido obtener los cicloaductos correspondientes con selectividades *endo* y π -facial elevadas^{4m} (Esquema 1.2).

Es también importante la gran versatilidad de las vinil sulfonas en síntesis orgánica y su papel fundamental ha sido ampliamente demostrado en las últimas décadas. Algunos ejemplos son las aplicaciones llevadas a cabo mediante epoxidación y transformación de los sulfonil oxiranos correspondientes por *Bäckvall*,¹³ o por *Fuchs*.¹⁴ También se ha aprovechado su capacidad como aceptores Michael en la síntesis de heterociclos nitrogenados,¹⁵ o en la preparación de ciclopentenos fusionados.¹⁶

¹² (a) Louis, C.; Hootelé, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 109-131. (b) García Ruano, J. L.; Alemparte, C.; Martín Castro, A. M.; Adams, H.; Rodríguez Ramos, J. H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7938-7943. (c) García Ruano, J. L.; Alemparte, C.; Clemente, F. R.; González Gutiérrez, L.; Gordillo, R.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2919-2925. (d) García Ruano, J. L.; Clemente, F. R.; González Gutiérrez, L.; Gordillo, R.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2926-2933. (e) García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10013-10019. (f) García Ruano, J. L.; Peromingo, M. T.; Alonso, M.; Fraile, A.; Martín, M. R.; Tito, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8942-8947. (g) García Ruano, J. L.; González, L.; Torrente, E.; Martín Castro, A. M. *Arkivoc* **2005**, 146-158. (h) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Martín, M. R.; Núñez, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6536-6541. (i) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7683-7689.

¹³ (a) Bäckvall, J.-E.; Juntunen, S. K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2398-2400. Para una revisión de la aplicación de sulfonil 1,3-dienos, véase: (b) Bäckvall, J.-E.; Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2291-2312.

¹⁴ Hentemann, M. F.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **1999**, 1, 355-357.

¹⁵ Iradier, F.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2957-2960.

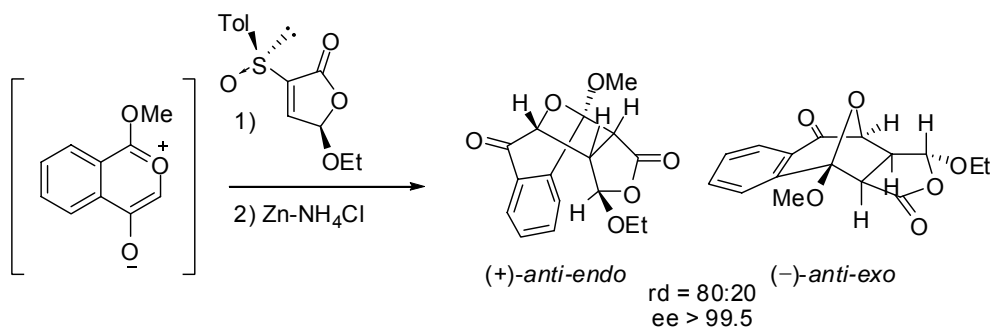
¹⁶ Padwa, A.; Murphree, S. S.; Ni, Z. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3829-3838.

Esquema 1.2

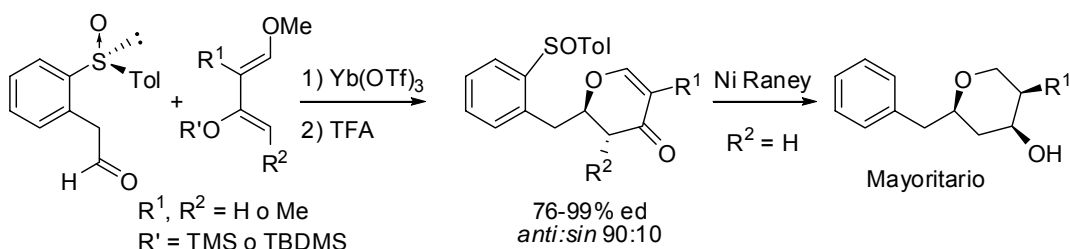
García Ruano y col.

J. Org. Chem. **2006**, 6536

Cicloaddición 1,3-dipolar

*J. Org. Chem.* **2006**, 7683

Diels-Alder



Su gran eficacia y versatilidad hacen que los sulfóxidos se hayan convertido en uno de los materiales de partida quirales más utilizados en la síntesis de productos enantioméricamente puros,^{4j,17} así como en la síntesis de productos naturales.^{4h,n}

En relación con la gran versatilidad sintética que ofrecen estos sustratos nuestro grupo de investigación ha trabajado en los últimos años en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis asimétrica utilizando sulfóxidos α,β -insaturados. Entre ellos la adición conjugada de cupratos a mesilatos alílicos,¹⁸ la transposición de Claisen de *E* y *Z*-vinil sulfinil acrilatos,¹⁹ o la reacción de epoxidación en condiciones nucleófilas de vinil sulfóxidos simples,²⁰ de α y γ -hidroxi vinil sulfóxidos²¹ y de oxidación/epoxidación catalizada por metales de α -hidroxi vinil sulfóxidos (Esquema 1.3).²²

¹⁷ Para revisiones generales sobre aplicaciones de sulfóxidos en síntesis asimétrica, véase: Mikolajczk, M.; Drabowicz, J.; Kilbasinski, P. en *Chiral Sulfur Reagents. Applications in Asymmetric and Stereoselective Synthesis*; CRC Press. Boca Raton: New York, 1997.

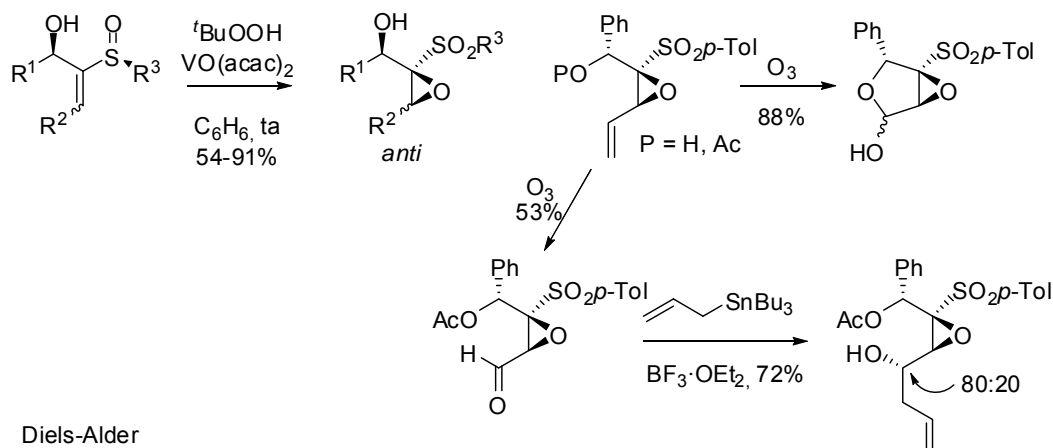
¹⁸ (a) Marino, J. P.; Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1349-1351. (b) Marino, J. P.; Viso, A.; Lee, J.-D.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P.; Rubio, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 645-653.

¹⁹ Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2373-2376.

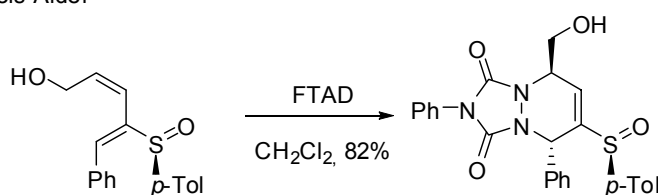
²⁰ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3586-3587. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4954-4966.

Esquema 1.3

Epoxidación catalizada por metales



Diels-Alder



FTAD = 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona

Por otra parte, se ha estudiado la reactividad de sulfinil dienios en reacciones de cicloadición Diels-Alder (Esquema 1.3),²³ en reacciones de formación de dihidropiranos²⁴ o en reacciones de epoxidación nucleófila.^{22c} En este sentido, se ha desarrollado un método de síntesis de tetrahidrofuranos altamente funcionalizados, con gran estereoselectividad mediante la epoxidación nucleófila de α -hidroxi sulfinil dienios (Esquema 1.4).²⁵ De forma

²¹ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6793-6796. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8166-8177. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4797-4805. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755-7767. (e) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2684-2692.

²² (a) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1247-1249. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2871-2874. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Lorenzo, M.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1569-1575.

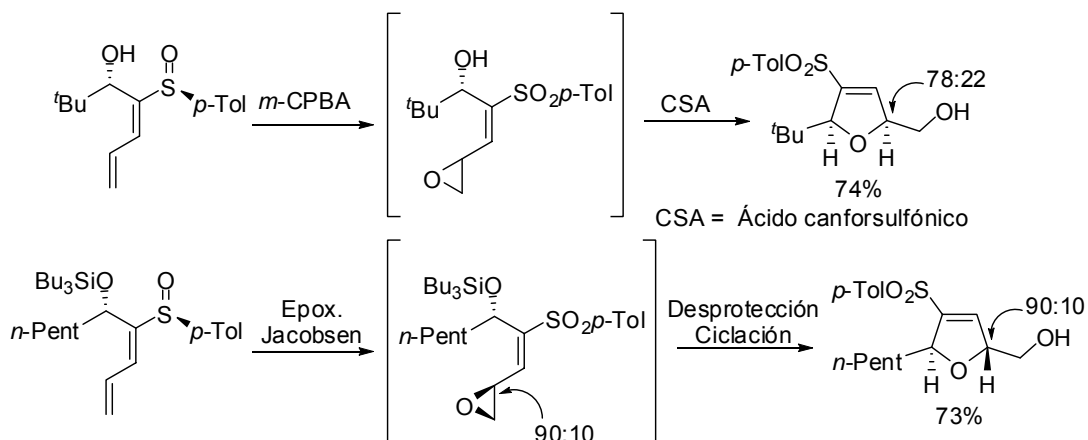
²³ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Viso, A. *Chem. Commun.* **1998**, 409-410. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Baile, R.; Tortosa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2476-2477. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5136-5145.

²⁴ Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2157-2160.

²⁵ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9612-9613. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Res. Devel. in Org. & Bioorg. Chem.* **2001**, 4, 123-132. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755-7767. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Alhambra, C.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Montero, C.; Ureña, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10693-10700. (e) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Viso,

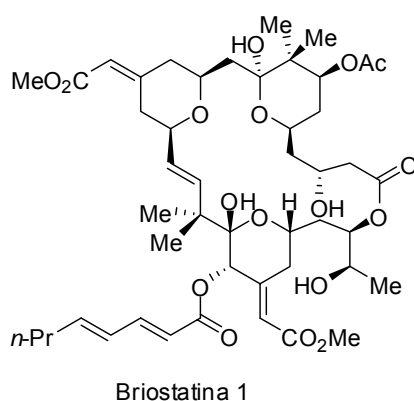
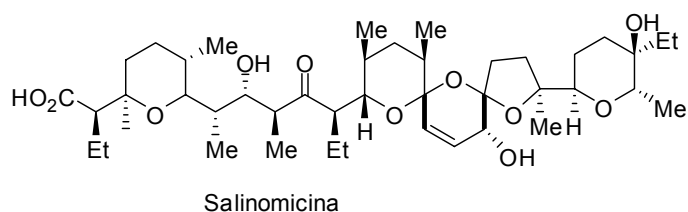
paralela, se ha estudiado la síntesis de 3-sulfonil-2,5-dihidrofuranos mediante oxidación, epoxidación electrófila y ciclación de α -hidroxi sulfonil dienos.^{25c}

Esquema 1.4



La presente tesis doctoral se encuadra en el contexto de la síntesis de dihidropiranos. Dentro de la gran variedad de heterociclos presentes en los productos naturales (Figura 1.1), los éteres cíclicos (tetrahidrofuranos y tetrahidropiranos fundamentalmente) están presentes en un grandísimo número de familias.

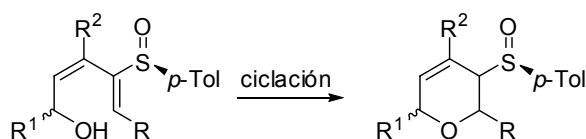
Figura 1.1



Existen básicamente dos estrategias de obtención de éteres cíclicos a partir de precursores de cadena lineal. La primera aproximación implica la formación de un enlace C-C. La segunda, en la que se basa nuestra estrategia (y la más comúnmente utilizada), supone la formación de un enlace C-O por ataque nucleófilo intramolecular de un átomo de oxígeno sobre un carbono convenientemente activado.

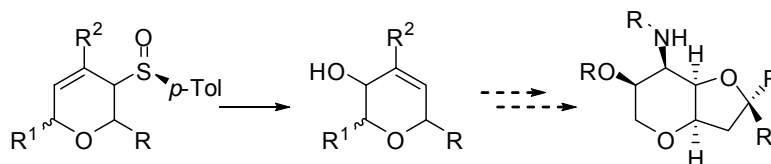
Así, en el segundo capítulo se continuará el estudio iniciado en el grupo acerca de la síntesis enantioselectiva de sulfinil dihidropiranos a partir de hidroxí sulfinil dienos (Esquema 1.5) con objeto de generalizar el proceso para obtener dihidropiranos con distintas sustituciones.

Esquema 1.5



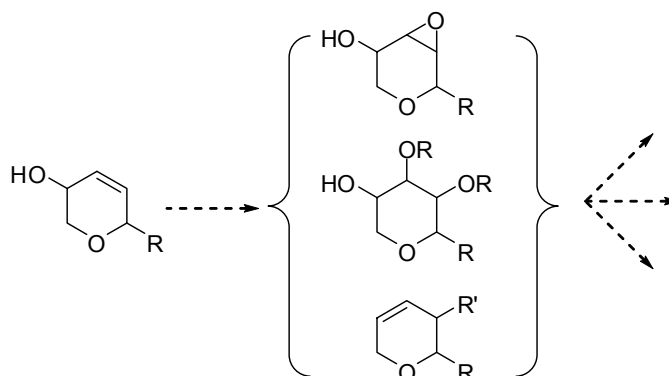
En el tercer capítulo se estudiará la reactividad de los sulfinil dihidropiranos en procesos de transposición sigmatrópica [2,3] y su aplicación a la síntesis de productos con potencial actividad biológica (Esquema 1.6).

Esquema 1.6



Por último en cuarto capítulo se describirá el estudio de reactividad de 3-dihidropiranos obtenidos por transposición sigmatrópica [2,3] de sulfinil dihidropiranos y se explorarán aplicaciones sintéticas para los sustratos resultantes de este estudio (Esquema 1.7).

Esquema 1.7

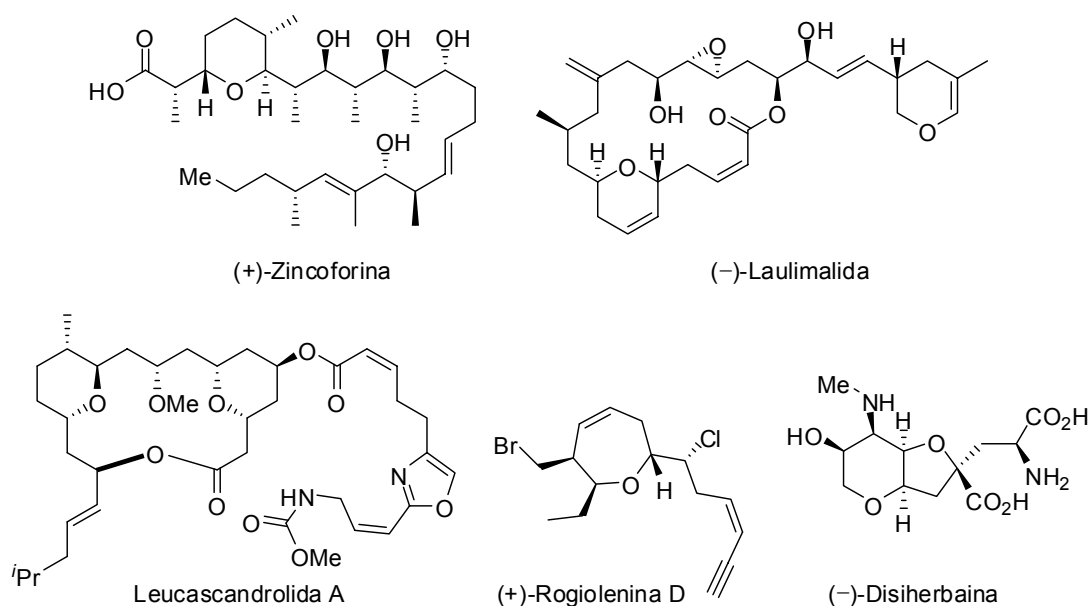


SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA
DE SULFINIL Y SULFOXIMINOIL
DIHIDROPIRANOS

2.1. INTRODUCCIÓN.

Las estructuras de tetra- y dihidropirano así como los ciclos de siete miembros de tipo oxepina, se encuentran presentes en numerosos productos de origen natural con interesantes actividades biológicas. La relevancia de estos productos unida a su gran variedad estructural ha contribuido al desarrollo de múltiples aproximaciones a la síntesis de anillos de pirano funcionalizados.²⁶ Comúnmente estas estructuras se encuentran en productos de origen marino, y presentan actividades diversas como antibióticos, antifúngicos, antitumorales, o antivirales. En la Figura 2.1 se muestran algunos ejemplos de productos naturales que contienen tetrahidropiranos, dihidropiranos y oxepinas. En general se trata de compuestos en los que además de los centros quirales en las cadenas laterales, existen múltiples estereocentros en los ciclos oxigenados. La configuración de los sustituyentes en el anillo puede afectar a la estructura tridimensional de la molécula así como a su actividad biológica. Por tanto, la síntesis estereocontrolada de los anillos de tetra- y dihidropirano juega un papel fundamental en la preparación de estos productos naturales.

Figura 2.1



²⁶ Para revisiones sobre dihidropiranos y sistemas relacionados, véase: (a) Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617-1661. (b) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897-1909. (c) Shimizu, Y. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1685-1698. (d) Álvarez, E.; Cadenas, M.-L.; Pérez, R.; Ravelo, J. L.; Delgado Martín, J. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1953-1980. (e) Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2407-2474. (f) Elliott, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2301-2323. (g) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045-2053. (h) Clark, J. S. *Chem. Commun.* **2006**, 3571-3581. (i) Saeeng, R.; Isobe, M. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 552-557. (j) Valentine, J. C.; McDonald, F. E. *Synlett* **2006**, 1816-1828. (k) Snyder, N. L.; Haines, H. M.; Peczu, M. W. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9301-9320. (l) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2683-2723.

Existen múltiples métodos para obtener tetra- y dihidropiranos sustituidos estereoselectivamente como pueden ser reacciones de ciclación sobre iones oxocarbenio (reacción de Prins), hetero-Diels-Alder, reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición, ciclaciones sobre epóxidos, reacciones de Michael, reducciones de hemiacetales cíclicos o metátesis entre otras. Aunque el uso de sulfóxidos como auxiliares quirales en la síntesis de dihidropiranos no está muy extendido, existen ejemplos en la bibliografía que emplean aproximaciones basadas en el grupo sulfinilo para controlar la estereoquímica del proceso. En esta línea, se inició en nuestro grupo el estudio de una aproximación a la síntesis de 3-sulfinil dihidropiranos a partir de hidroxí sulfinil dienos, con objeto de acceder a estructuras que aprovechando la funcionalidad de sulfóxido, pudieran ser objeto de posteriores transformaciones asimétricas.

2.2. ANTECEDENTES GENERALES.

Entre las diferentes aproximaciones descritas para la síntesis del anillo de pirano, diversos métodos emplean la adición de nucleófilos a glicales,²⁷ sin embargo, en relación con la estrategia desarrollada en nuestro grupo de investigación, a continuación se muestran únicamente aproximaciones a esqueletos de tetra- y dihidropiranos que parten de precursores acíclicos. Debido al gran número de trabajos publicados en relación con la síntesis de este tipo de estructuras y con objeto de mostrar en líneas generales algunas de las múltiples estrategias utilizadas para la formación de anillos de tetra- y dihidropirano, se ha elegido un ejemplo representativo que ilustre cada una de las metodologías indicadas.

1. Ciclaciones sobre iones oxocarbenio (ciclación de Prins).

En los últimos años la aplicación de la reacción de Prins a la síntesis de productos naturales ha estado muy extendida dada su convergencia y eficiencia para la formación de tetrahidropiranos. Un ejemplo reciente descrito por *Martín y col.* emplea la ciclación de Prins modificada con silicio, para minimizar la transposición 2-oxonia Cope, competitiva con el proceso y que normalmente disminuye la eficacia de la ciclación (Esquema 2.1).^{28,29} De esta manera se obtuvieron los silil dihidropiranos halogenados con buen rendimiento y selectividad, que permitirían acceder a dihidropiranos pentasustituidos en un paso empleando el alcohol sililado homopropargílico adecuado. La presencia del sustituyente sililado resultó esencial para

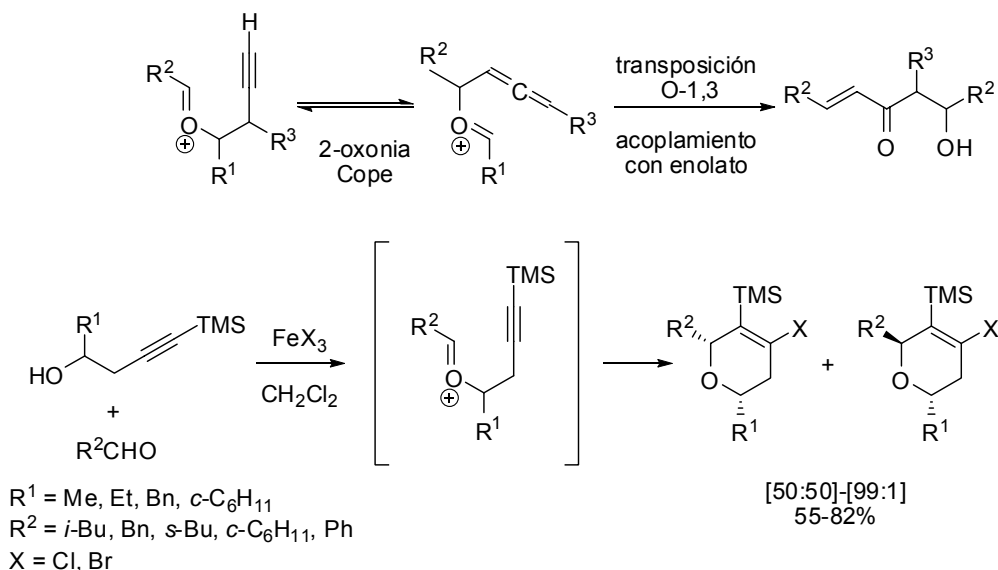
²⁷ (a) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, 1-20. (b) Csuk, R.; Schaade, M.; Krieger, C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6397-6408. (c) Ferrier, R. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 215, 153-175. (d) Cook, M. J.; Fletcher, M. J. E.; Gray, D.; Lovell, P. J.; Gallagher, T. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5085-5092.

²⁸ (a) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1633-1636. Para otros ejemplos de reacción de Prins aplicada a la síntesis de productos naturales véase: (b) Vitale, J. P.; Wolckenhauer, S. A.; Do, N. M.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3255-3258. (c) Chan, K. P.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4491-4494.

²⁹ (a) Rychnovsky, S. D.; Marumoto, S.; Jaber, J. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3815-3818. (b) Barry, C. S. J.; Crosby, S. R.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2429-2432.

la formación de los dihidropiranos. Mediante cálculos teóricos “ab initio” los autores justificaron la mayor estabilidad de los isómeros *cis* respecto a los *trans*.

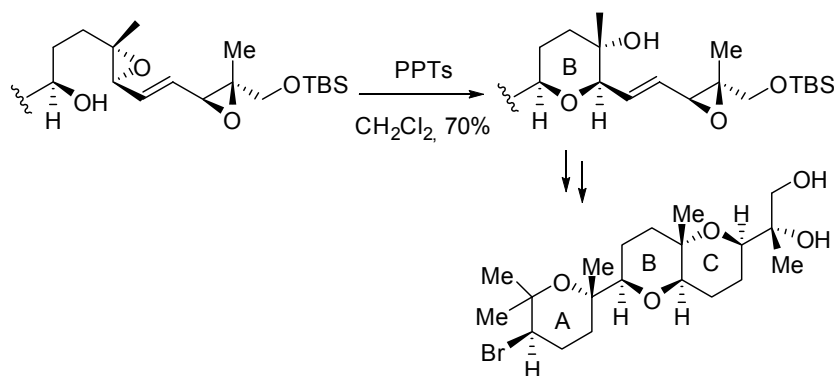
Esquema 2.1



2. Apertura intramolecular de epóxidos.

Los anillos ABC del tirsiferol han sido sintetizados por *McDonald y col.* empleando esta aproximación (Esquema 2.2).³⁰ La ciclación catalizada por ácido se llevó a cabo con selectividad *endo* para formar el anillo B del producto natural, lo que se racionalizó por el efecto catión-estabilizante del alqueno adyacente. La reducción del alqueno, desprotección del alcohol y posterior ciclación en presencia de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ condujo a la estructura tricíclica del producto final.

Esquema 2.2

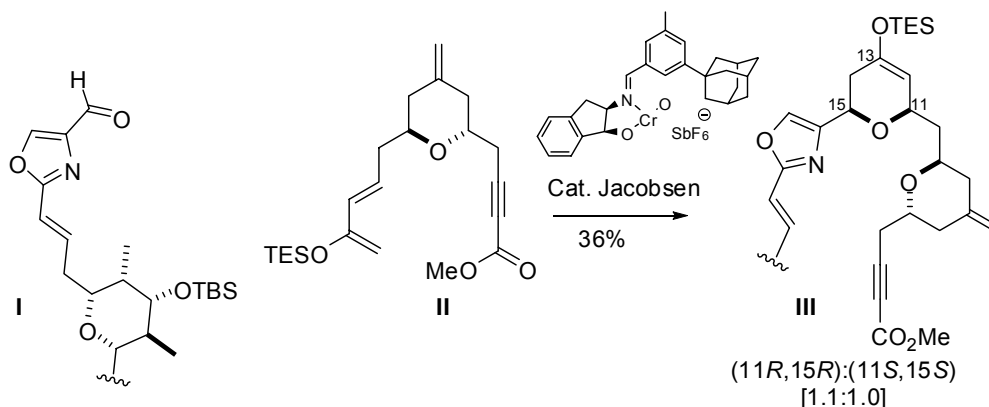


³⁰ McDonald, F. E.; Wei, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 593-595.

3. Cicloadición Hetero-Diels-Alder.

Utilizando esta estrategia, *Paterson y col.* sintetizaron empleando el catalizador de Jacobsen, la unidad de bis-tetrahidropirano presente en forboxazoles. (Esquema 2.3).^{31,32} En esta aproximación, ambos anillos en las estructuras **I** y **II** se formaron por reacción hetero-Diels-Alder, y el anillo con el hidroxilo en C13 **III**, se preparó por reacción de los fragmentos **I** y **II** mediante el mismo procedimiento.

Esquema 2.3



4. Cicloadición formal [4+2] de crotil silanos.

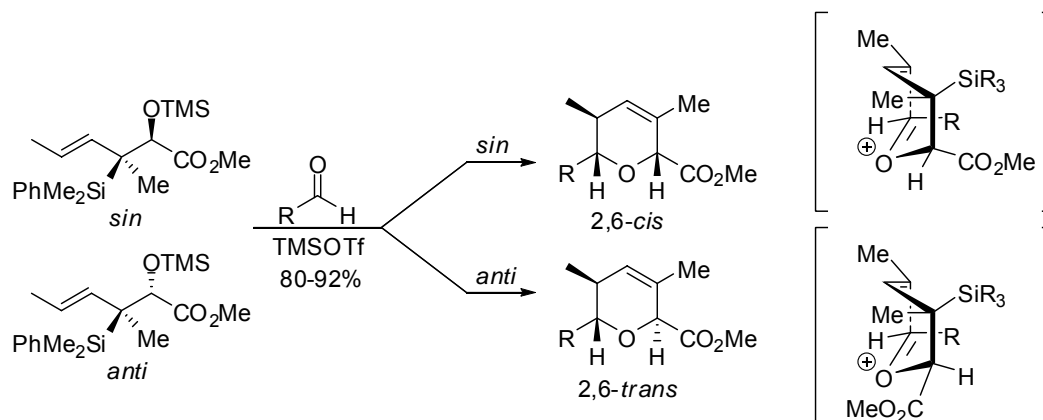
Mediante la cicloadición [4+2] catalizada por ácidos de Lewis de crotil silanos con distintos aldehídos, *Panek y col.* han desarrollado un método de síntesis de dihidropiranos 2,6-*cis* y 2,6-*trans* enantioméricamente puros (Esquema 2.4).³³ Variando la estereoquímica *sin* o *anti* y *E* o *Z* de los crotil silanos se obtuvieron los productos *cis* y *trans* con buen rendimiento y selectividad.

³¹ (a) Paterson, I.; Luckhurst, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3749-3754. (b) Paterson, I.; Steven, A.; Luckhurst, C. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3026-3038.

³² Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398-2400.

³³ (a) Lowe, J. T.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1529-1532. (b) Lowe, J. T.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3231-3234. Para una aplicación reciente a la síntesis de productos naturales, véase: (c) Zhang, Y.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3141-3143.

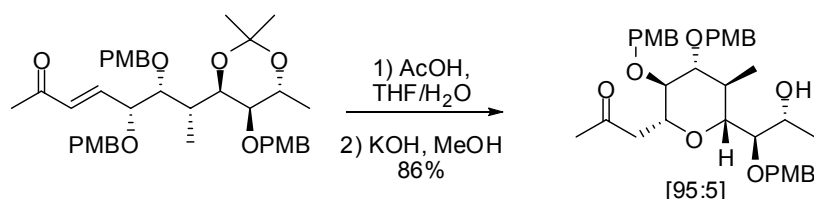
Esquema 2.4



5. Reacción de Michael.

La ciclación de un alcohol sobre un alqueno activado por un grupo carbonilo, se empleó por *Paterson y col.* para la síntesis del anillo F del producto natural Espongistatina 1.³⁴ La ciclación se llevó a cabo en condiciones básicas, para obtener el isómero deseado con alta selectividad (Esquema 2.5).

Esquema 2.5



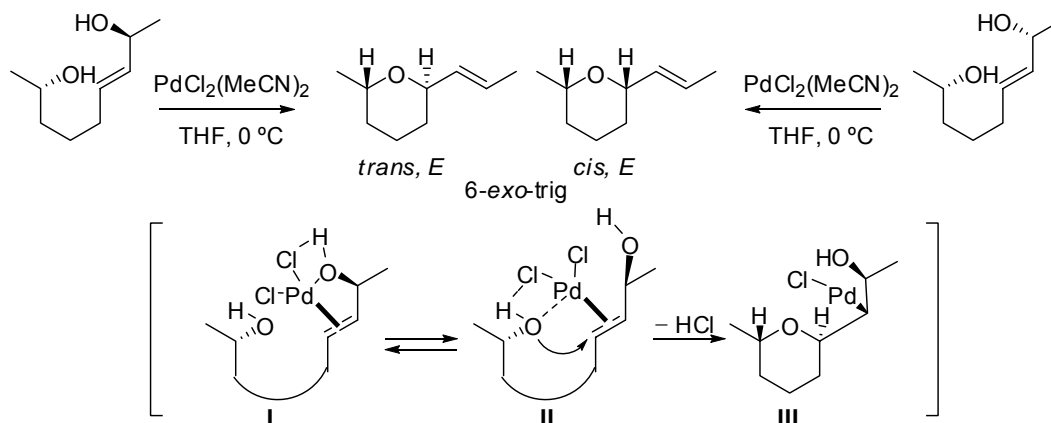
6. Ciclación sobre enlaces C-C no activados.

La reacción de oxipaladiación intramolecular descrita por *Uenishi y col.* puede dar lugar a tetra- y dihidropiranos 2,6-*cis* y 2,6-*trans* mediante ciclaciones 6-*exo*-trig y 6-*endo*-trig con total estereoselectividad (Esquema 2.6).³⁵ Los autores propusieron para las ciclaciones 6-*exo*-trig un modelo en el que el alcohol alílico secundario controlaba la formación inicial del complejo de Pd I, que estaría en equilibrio por un intercambio de ligando con II. El ataque *sin* del nucleófilo al centro alílico se daría por la misma cara del complejo de Pd, para dar el complejo σ de Pd III. La eliminación *sin* de PdCl(OH) daría lugar al tetrahidropirano *E* 2,6-*trans* como único isómero.

³⁴ Paterson, I.; Chen, D. Y. K.; Coster, M. J.; Aceña, J. L.; Bach, J.; Gibson, K. R.; Keown, L. E.; Oballa, R. M.; Trieselmann, T.; Wallace, D. J.; Hodgson, A. P.; Norcross, R. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4055-4060.

³⁵ (a) Uenishi, J.; Ohmi, M.; Ueda, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1299-1303. Para un ejemplo de aplicación de este proceso, véase: (b) Uenishi, J.; Ohmi, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2756-2760. (c) Kawai, N.; Lagrange, J. M.; Ohmi, M.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4530-4537.

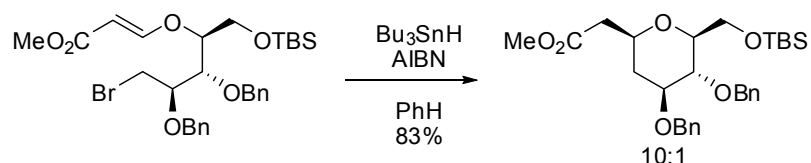
Esquema 2.6



7. Adición radicalica intramolecular.

Lee y col. utilizaron una ciclación radicalica, por adición conjugada del radical primario a un carbonato vinílico, para formar el anillo de tetrahidropirano en la síntesis del producto natural (+)-Ambruticina.³⁶

Esquema 2.7



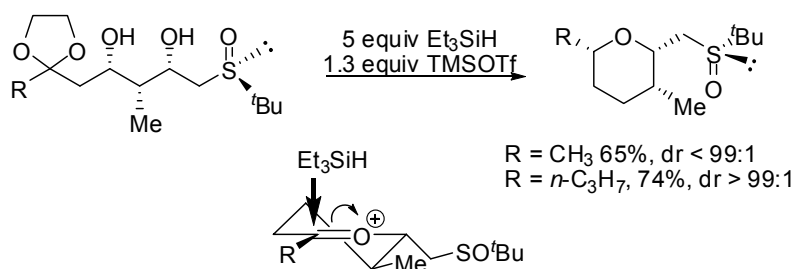
8. Ciclación reductora de hidroxicetonas.

Recientemente Carreño y col. han llevado a cabo la síntesis de tetrahidropiranos trisustituídos que contienen un grupo sulfóxido, mediante ciclación reductora a partir de las correspondientes hidroxicetonas enantiopuras. Estos derivados se obtenían fácilmente por reacción de Reformatsky entre α -bromo- α' -sulfínil cetonas y α o β -aldehídos protegidos, seguido de reducción diastereoselectiva de los β -cetosulfóxidos resultantes.³⁷ Los autores justifican la estereoquímica obtenida por el ataque axial preferente del Et_3SiH al catión oxonio intermedio, ya que transcurriría a través de un estado de transición tipo silla más estable.

³⁶ Lee, E.; Choi, S. J.; Kim, H.; Han, H. O.; Kim, Y. K.; Min, S. J.; Son, S. H.; Lim, S. M.; Jang, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 176-178.

³⁷ (a) Colobert, F.; Choppin, S.; Ferreiro-Mederos, L.; Obringer, M.; Arratta, S. L.; Urbano, A.; Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4451-4454. (b) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779-7787.

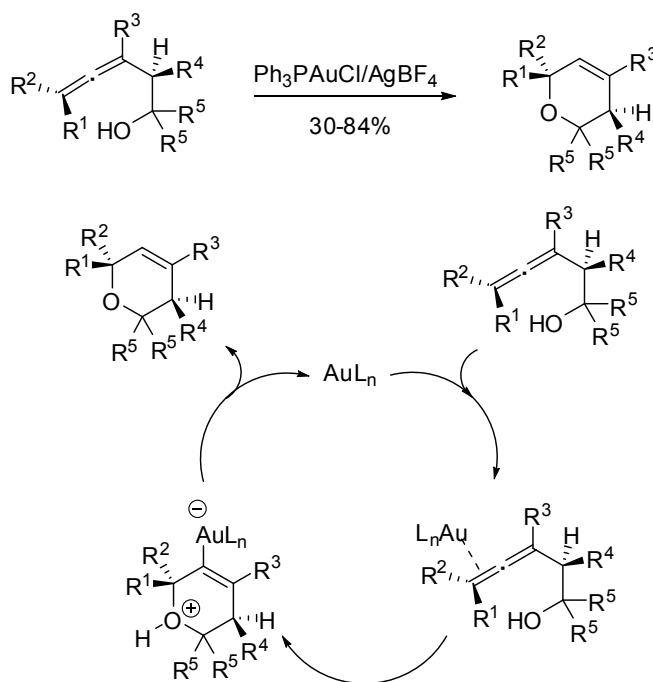
Esquema 2.8



9. Cicloisomerización catalizada por metales.

Mediante cicloisomerización 6-*endo* catalizada por Au (I) de β -hidroxialenos diastereoméricamente puros *Krause y col.* han obtenido dihidropiranos funcionalizados a temperatura ambiente con buenos rendimientos (Esquema 2.9).³⁸ Partiendo de β -aminoalenos la metodología pudo extenderse para la síntesis de tetrahidropiridinas.

Esquema 2.9



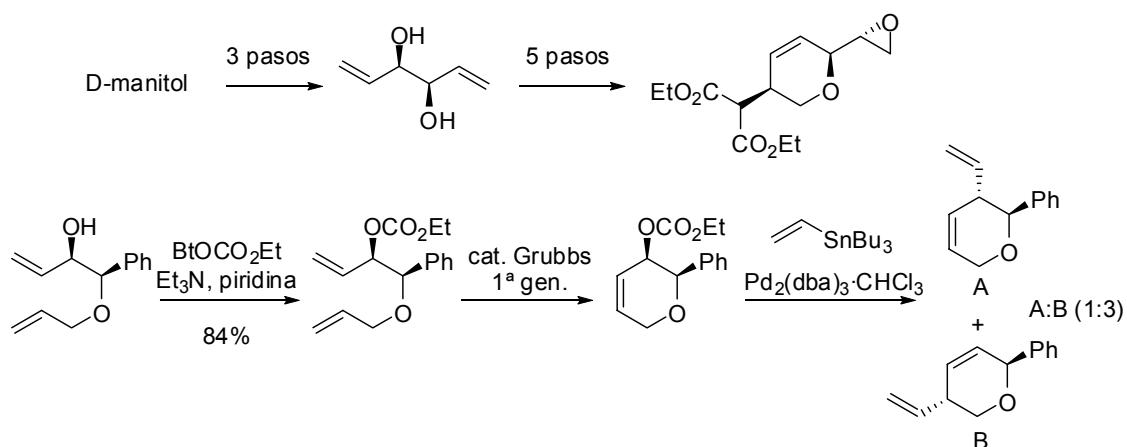
10. Reacción de metátesis de olefinas.

Utilizando esta estrategia *Schmidt y col.* sintetizaron dihidropiranos 2,5-disustituídos ópticamente puros a partir de D-manitol empleando una metátesis de olefinas catalizada por

³⁸ (a) Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4485-4488. Para otro ejemplo de aplicación de esta metodología, véase: (b) Sherry, B. D.; Maus, L.; Laforteza, B. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8132-8133.

rutenio.³⁹ Una vez formado el anillo de dihidropirano los autores aprovecharon el carbonato alílico para introducir distintos nucleófilos a través de un complejo π -alil-Pd intermedio.

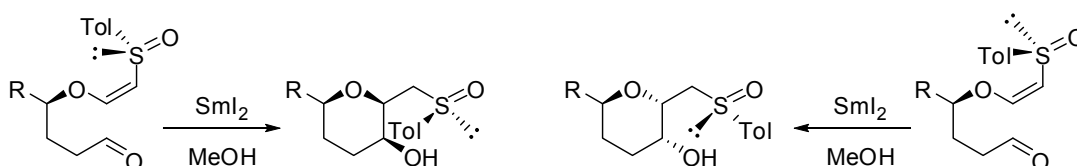
Esquema 2.10



11. Ciclación reductora mediada por samario.

La ciclación de aldehído β -alcoxi vinil sulfóxidos en condiciones reductoras ofrece la posibilidad de controlar dos estereocentros en el 3-hidroxioxano resultante mediante transferencia de quiralidad por el sulfóxido. Lee y col. aplicaron la ciclación mediada por SmI_2 de aldehído β -alcoxi vinil sulfóxidos para la formación estereoselectiva y estereoespecífica de 3-hidroxioxanos (Esquema 2.11).⁴⁰ En la ciclación 6-exo la transferencia de quiralidad a través de la coordinación del oxígeno del sulfóxido con el samario, determina la estereoquímica de los dos nuevos estereocentros en C-2 y C-3 independientemente de la quiralidad del carbinol.

Esquema 2.11



³⁹ Schmidt, B.; Nave, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7364-7369.

⁴⁰ (a) Jung, J. H.; Kim, Y. W.; Kim, M. A.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Kim, T. R.; Shin, S.; Lee, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3225-3228. Para otro ejemplo de aplicación de la ciclación reductora mediada por SmI_2 a la síntesis de tetrahidropiranos, véase: (b) Clark, J. S.; Hayes, S. T.; Blake, A. J.; Gobbi, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2501-2503.

2.3. ANTECEDENTES DEL GRUPO DE TRABAJO.

En el contexto del estudio que se llevaba a cabo para el desarrollo de un método de preparación de hidroxil sulfínil dienos a partir de epoxi vinil sulfóxidos, se observó que a menudo vinil oxiranos de estructura **A** presentaban una reactividad S_N2' inesperada con alcoholes secundarios presentes en el medio de reacción (Esquema 2.12) para dar lugar a productos de tipo **B**.⁴¹ Aunque en ese momento no se investigó el curso estereoquímico de la reacción, era destacable la formación de un único isómero, lo que indicaba que el proceso transcurría con elevada selectividad.

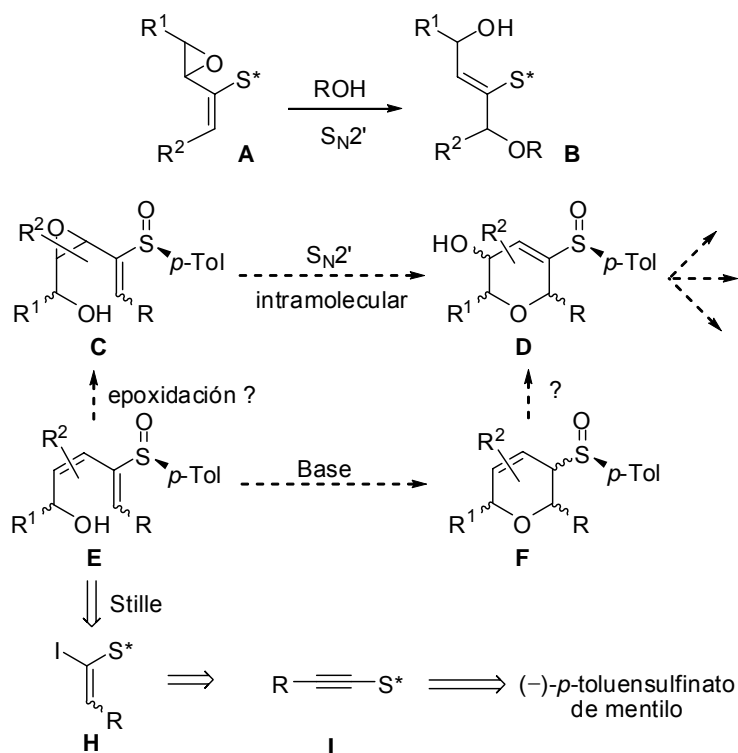
En relación con el interés de nuestro grupo por el desarrollo de procedimientos sintéticos basados en sulfóxidos, especialmente aquellos que implican procesos de transferencia de quiralidad⁴² y en relación con la síntesis de tetrahidrofuranos en que el grupo ha trabajado en los últimos años²⁵ se planteó la posibilidad de llevar a cabo la versión intramolecular de este proceso S_N2' . La secuencia propuesta implicaba la ciclación de vinil oxiranos de estructura **C**, que se prepararían a partir de dienos **E**, para dar hidroxil dihidropiranos **D** que pudieran ser objeto de diferentes transformaciones tanto en estado de oxidación sulfóxido como sulfona, para dar lugar a productos altamente funcionalizados.

⁴¹ (a) Marino, J. P.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8031-8034. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7773-7776. (c) Marino, J. P.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6462-6473. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1978-1986.

⁴² (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martínez-Ripoll, M.; André, I. F. I.; Rodríguez, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2867-2876. (b) Véase ref 23b. (c) Véase ref 21c. (d) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Rodríguez, M. L.; García, A.; Flores, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1542-1547. (e) Véase ref 23c. (f) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A.; García, A.; Tortosa, M.; López-Rodríguez, M. L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1442-1448.

²⁵ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9612-9613. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Res. Devel. In Org. & Bioorg. Chem.* **2001**, 4, 123-132. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755-7767. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Alhambra, C.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Montero, C.; Ureña, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10693-10700. (e) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Viso, A.; Fernández, J.; Gómez, A. *Heterocycles* **2006**, 68, 1579-1584. (f) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6500-6504.

Esquema 2.12



Al mismo tiempo, los dienil sulfóxidos de estructura **E** podían ser precursores de dihidropiranos **F** con funcionalidad de alil sulfóxido, mediante el tratamiento con base. Los hidroxi sulfinil dienos **E**, se podían obtener mediante acoplamiento de Stille entre vinil estannanos y *E*-yodo vinil sulfóxidos **H**, preparados a partir de alquínil sulfóxidos **I**, por hidroestannilación estereocontrolada e intercambio estaño-halógeno.

Dado que todos los intentos de epoxidación electrófila realizados para obtener epoxi vinil sulfóxidos **C** dieron como resultado mezclas de reacción complejas o productos de oxidación de sulfóxido a sulfona, se decidió estudiar la ciclación directa a partir de los dienil sulfóxidos. Esta aproximación planteaba en cierto modo un reto debido a la facilidad de epimerización de los sulfóxidos alílicos a través de un proceso de transposición sigmatrópica [2,3] que se discutirá más adelante. A continuación se muestran los resultados obtenidos para la ciclación de los dienos *Z,Z* **8a-b** (Tabla 2.1) y *Z,E* **9a-b** (Esquema 2.12) (para facilitar el seguimiento del estudio y la correlación con los resultados obtenidos en esta memoria, se ha empleado la misma numeración tanto para los productos previamente sintetizados en el grupo como para los nuevos presentados en este capítulo).

Tabla 2.1. Síntesis de sulfinil dihidropiranos a partir de dienos *Z,Z*.

$\text{8} \xrightarrow[\text{-78 } ^\circ\text{C-ta}]{\text{LDA, THF}} \text{10}$

12 (*Z*)/(*E*) **13g**

Entrada	R	R ¹	R ²	8	Condiciones	10	Rto
1	<i>n</i> -Bu	H	H	8b	2 equiv LDA -78 °C-ta, 4 h	10b	94%
2	Ph	H	H	8a	2 equiv LDA -78 °C-ta, 3 h	10a^a	— ^g
3	Ph	H	H	8a	2 equiv LDA 0 °C, 10 min	— ^b	—
4	Ph	H	H	8a	1.1 equiv LDA -78 °C-ta, 4 h	10a^c	84%
5	Ph	H	H	8a	1.1 equiv NaH -30 °C-ta, 20 h	10a	72%
6	Ph	(<i>S</i>)-Me	H	8e	1.1 equiv LDA -78 °C-ta, 2 h	10e^d	70%
7	Ph	(<i>R</i>)-Me	H	8f	1.3 equiv NaH -30 °C-ta, 3 h	10f	60%
8	Ph	H	Me	8g	1.1 equiv LDA -78 °C-ta, 12 h	10g^e	33%
9	Ph	H	Me	8g	1.1 equiv NaH -30 °C-ta 2 h, 30 min	10g^f	66%
10	Ph	H	Me	8g	1.1 equiv KH -30 °C-ta 1 h, 30 min	10g	87%

^a El espectro de ¹H RMN del crudo de reacción mostraba una relación 67:33 entre **10a** y **Z-12**. ^b El espectro de ¹H RMN del crudo de reacción mostraba una relación 73:27 entre **Z/E-12**. ^c El espectro de ¹H RMN del crudo de reacción mostraba una relación 93:7 entre **10a** y **Z-12**. ^d Se obtuvo un 17% del correspondiente vinil sulfóxido. ^e El espectro de ¹H RMN del crudo de reacción mostraba una relación 70:30 entre **10g** y el alcohol **13g**. ^f El espectro de ¹H RMN del crudo de reacción mostraba una relación 83:17 entre **10g** y el alcohol **13g**. ^g Rendimiento no determinado.

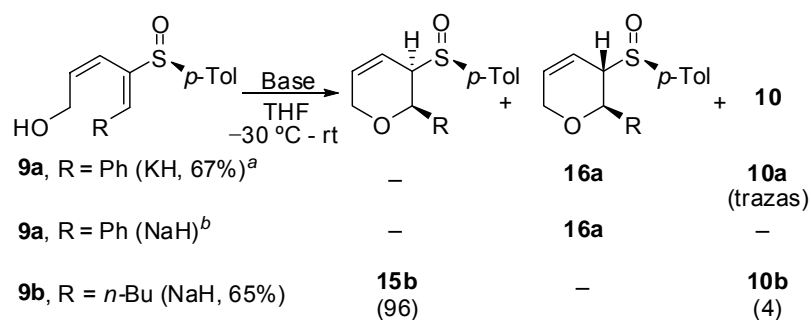
Los primeros ensayos se llevaron a cabo empleando 2 equiv de LDA, en el caso del dieno **8b** obteniendo exclusivamente el dihidropirano 2,3-*trans* **10b** con buen rendimiento (Tabla 2.1, entrada 1) y observando que aunque la adición se realizaba a -78 °C, no se observaba producto ciclado hasta que la temperatura del baño no alcanzaba los 0 °C. El alil sulfóxido obtenido resultaba estable y se pudo purificar por cromatografía en columna de gel de

sílice y almacenar durante meses sin observarse epimerización en el átomo de azufre. En el caso de **8a** junto con **10a** se obtenía una proporción significativa de enino **12** resultante de la eliminación del grupo sulfinilo, lo que se atribuyó al largo tiempo de exposición al medio básico desde la adición a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que se producía la ciclación. Un intento de acelerar el proceso realizando la adición a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ condujo exclusivamente a una mezcla de *Z/E*-**12** (Tabla 2.1, entradas 2 y 3). Las condiciones se optimizaron reduciendo la cantidad de base, y de esta manera se obtuvo **10a** como único isómero al igual que el sustrato más sustituido **10e** (Tabla 2.1, entradas 4 y 6). La ciclación de **8a** también se pudo llevar a cabo empleando NaH para obtener **10a** con buen rendimiento (Tabla 2.1, entrada 5). En el caso de **8f** fue necesaria una base más fuerte que LDA, como NaH (Tabla 2.1, entrada 7) y para **8g** tanto con LDA como NaH se obtenía una gran proporción de alcohol **13g** resultante de la transposición sigmatrópica [2,3] sulfóxido-sulfenato (Tabla 2.1, entradas 8 y 9). Esta proporción pudo minimizarse empleando KH (Tabla 2.1, entrada 10). Los dihidropiranos **10f** y **10g** resultaron inestables en presencia de gel de sílice o en disolución obteniéndose mezclas de epímeros en el azufre.

Los resultados obtenidos se racionalizaron asumiendo un modelo conformacional que se comentará en detalle más adelante, en el que el ataque del alcóxido estaba dirigido por el sulfóxido mediante la coordinación del oxígeno sulfinílico con el alcóxido a través del metal.⁴³ Debido a esta coordinación, el ataque del alcóxido y la protonación del sulfóxido alílico metalado se producían por la misma cara del dieno.

En el caso de la ciclación de los dienos *Z,E* se observó una menor reactividad, y fue necesario el uso de NaH y KH para llevar a cabo el proceso (Esquema 2.13). Partiendo del dieno **9b** con NaH, se obtuvo el dihidropirano de configuración relativa 2,3-*cis* **15b**, mientras que para **9a**, fue necesario emplear KH para obtener **16a** de configuración 2,3-*trans*. En este caso no se obtuvo el producto esperado 2,3-*cis*, lo que se atribuyó al impedimento estérico entre el fenilo y el grupo sulfinilo.

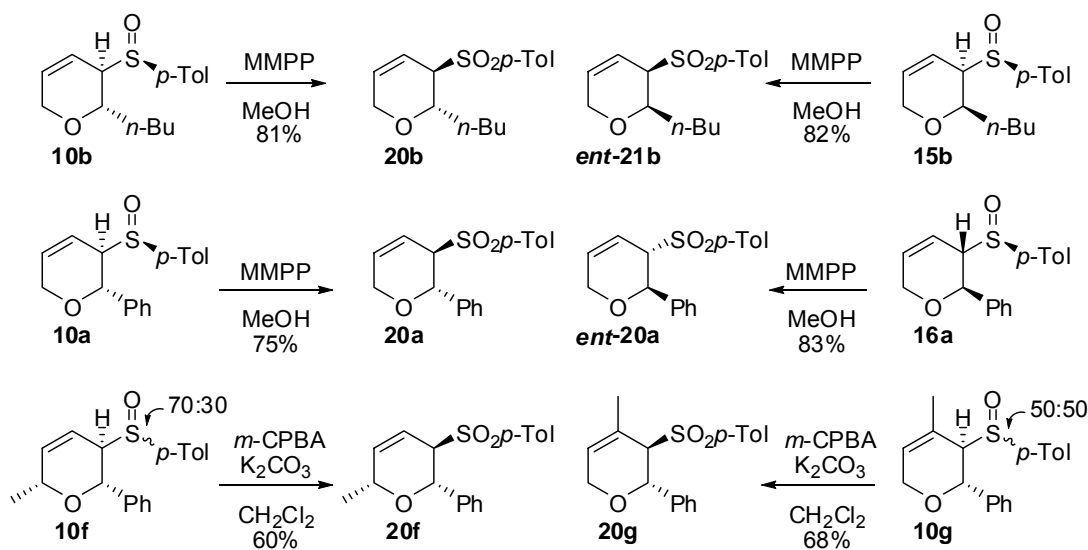
Esquema 2.13. Síntesis de sulfinil dihidropiranos a partir de dienos *Z,E*.



^a Se obtuvo 10% de vinil sulfóxido. ^b Se aisló una mezcla ca.1:1 de **16a** y **9a**, (50%) junto con ca. 50% de alcohol **ent-13a**.

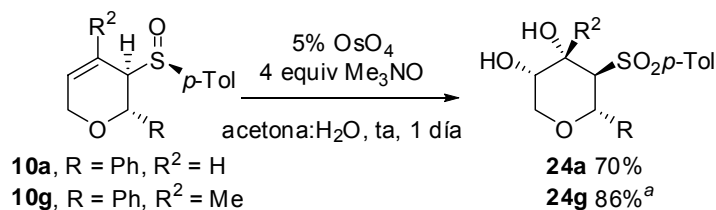
Para estudiar algunos aspectos de la reactividad de los alil sulfóxidos obtenidos y confirmar las asignaciones estereoquímicas, se exploraron entre otros, los procesos de oxidación de sulfóxido a sulfona de los sustratos **10a-b**, **10f-g**, **15b** y **16a** (Esquema 2.14).

Esquema 2.14



También se estudió la dihidroxilación de **10a** y **10g** y aunque el estudio se realizó en profundidad aquí se muestran únicamente los resultados más destacados en las condiciones optimizadas. (Esquema 2.15).

Esquema 2.15



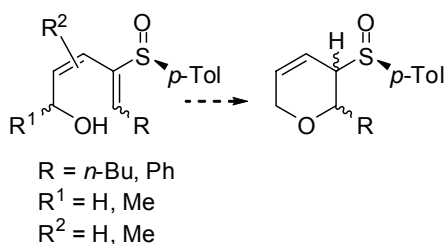
^a Sustrato de partida era mezcla 50:50 de epímeros en el azufre

2.4. OBJETIVOS.

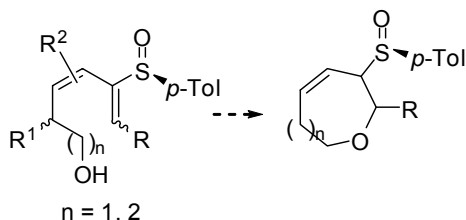
Con objeto de completar el estudio iniciado en nuestro grupo dirigido a la síntesis de sulfinil dihidropiranos, se propusieron los siguientes objetivos:

1. Estudio del proceso de ciclación en profundidad para sustratos con sustitución alifática o aromática empleando diferentes tipos de bases.

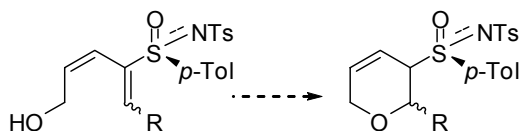
⁴³ (a) Iwata, C.; Maezaki, N.; Hattori, K.; Fujita, M.; Moritani, Y.; Takemoto, Y.; Tanaka, T.; Imanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 339-345. (b) Iwata, C.; Maezaki, N.; Hattori, K.; Fujita, M.; Moritani, Y.; Takemoto, Y.; Tanaka, T.; Imanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 946-950.



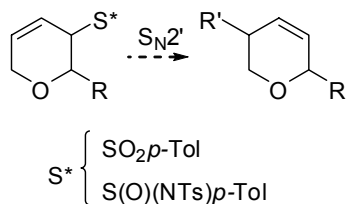
2. Aplicación del proceso a sustratos que pudieran dar lugar a ciclos de 7 y 8 miembros.



3. Preparación de hidroxi dienil sulfoximinas y estudio de su reactividad en procesos de ciclación.



4. Estudio de la reactividad de alil sulfonas y alil sulfoximinas en procesos S_N2' con distintos nucleófilos.



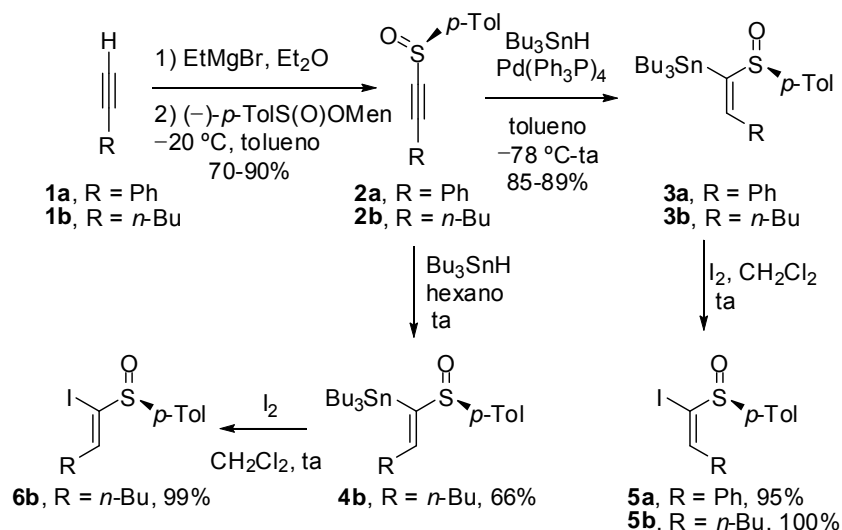
2.5. SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA.

Los hidroxi 3-sulfinil dienos se sintetizaron empleando la metodología desarrollada por nuestro grupo en colaboración con *Paley*, basada en el acoplamiento de Stille entre yodo vinil sulfóxidos y vinil estannanos.⁴⁴ Los alquínil sulfóxidos **2a-b** se prepararon a partir de los alquinos y *p*-toluensulfinato de mentilo (Esquema 2.16).⁴⁵ La hidroestannilación catalizada por paladio seguida del tratamiento con yodo, condujo a los yodo vinil sulfóxidos **5a-b** con buenos rendimientos. La misma secuencia se llevó a cabo empleando la hidroestannilación no catalizada sobre **2b**, lo que condujo a la formación del yoduro **6b**.

⁴⁴ (a) Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3605-3608. (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

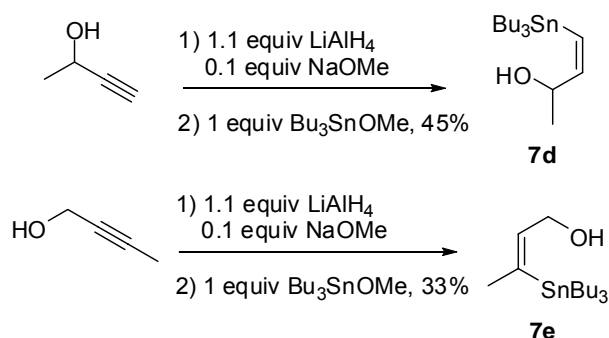
⁴⁵ (a) Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1078-1082. (b) Louis, C.; Mill, S.; Mancuso, V.; Hootelé, C. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1347-1350.

Esquema 2.16



Los hidroxi vinil estannanos empleados en los acoplamientos de Stille **7a-e** se prepararon empleando diversas aproximaciones a partir de alquinoles comerciales. Los estannanos **7d-e**, previamente empleados en el grupo, se obtuvieron siguiendo la secuencia hidroaluminación-transmetalación descrita por Dvorák y col. (Esquema 2.17).⁴⁶ Para la síntesis de **7d** se utilizó (±)-3-butin-2-ol por motivos de accesibilidad, pero en principio la metodología permitiría el acceso a los estannanos ópticamente puros utilizando los correspondientes alquinoles enantiopuros.⁴⁷

Esquema 2.17



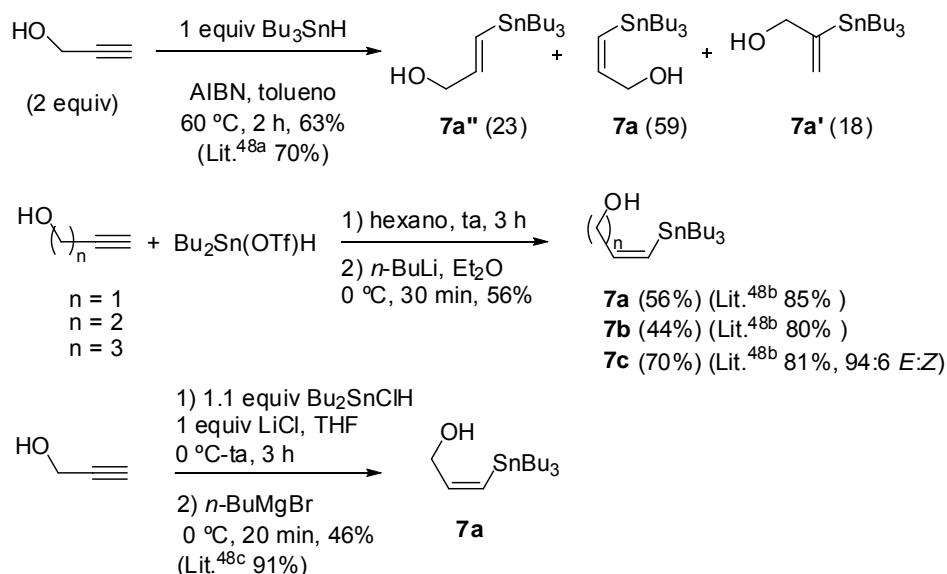
En el caso de **7a**, en primer lugar se obtuvo por reacción con Bu₃SnH y AIBN a 60 °C para obtener una mezcla de isómeros, con el isómero *Z* como mayoritario (Esquema 2.18).^{48a} El producto se aislaba junto con **7a'** y se utilizaba como mezcla en la reacción de acoplamiento, ya que únicamente **7a** era reactivo. Dado que la selectividad y rendimiento del proceso de

⁴⁶ Havránek, M.; Dvorák, D. *Synthesis* **1998**, 1264-1268.

⁴⁷ El-Sayed, E.; Anand, N. K.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3017-3020.

hidroestannilación eran moderados, se decidió aplicar una aproximación alternativa, que permitiera el acceso estereoselectivo al isómero *Z* de interés. Así empleando la hidroestannilación estereocontrolada descrita por *Hosomi y col.* con $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})\text{H}$ seguida de tratamiento con *n*-BuLi, se obtuvo exclusivamente el isómero *Z* **7a**.^{48b} De la misma manera se aplicó el proceso a los alquinoles 3-butin-1-ol, y 4-pentin-1-ol para acceder a los estannanos **7b** y **7c** como únicos isómeros. Intentando mejorar el resultado obtenido para **7a**, se intentó la hidroestannilación estereocontrolada en otras condiciones descritas por el mismo grupo, con Bu_2SnClH , LiCl, y *n*-BuMgBr,^{48c} y aunque se obtuvo de nuevo el estannano como único isómero, no se consiguió mejorar el rendimiento.

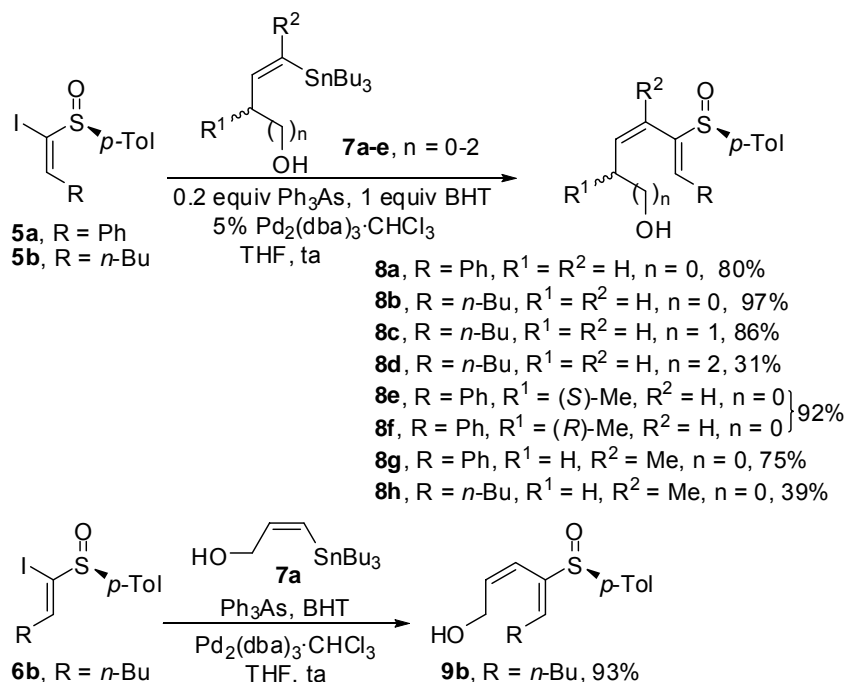
Esquema 2.18



Los dienos se sintetizaron por acoplamiento de Stille de los yoduros obtenidos con los vinil estannanos **7a-e** utilizando condiciones previamente optimizadas en el grupo (Esquema 2.19). Además de los dienos anteriormente sintetizados **8a-b** y **8e-g**, se prepararon **8c-d** por acoplamiento con los estannanos **7b-c** para acceder a sustratos que permitieran la formación de ciclos de 7 y 8 miembros. Por otra parte, por acoplamiento de **5b** con **7e** se sintetizó **8h**, análogo alquílico de **8g** con la posición 3 sustituida. A partir del yoduro *Z* **6b**, se preparó por acoplamiento con **7a**, el dieno de geometría *Z,E* **9b**.

⁴⁸ (a) Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851-3854. (b) Miura, K.; Wang, D.; Matsumoto, Y.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 503-505. (c) Miura, K.; Wang, D.; Hosomi, A. *Synlett* **2005**, 406-410.

Esquema 2.19



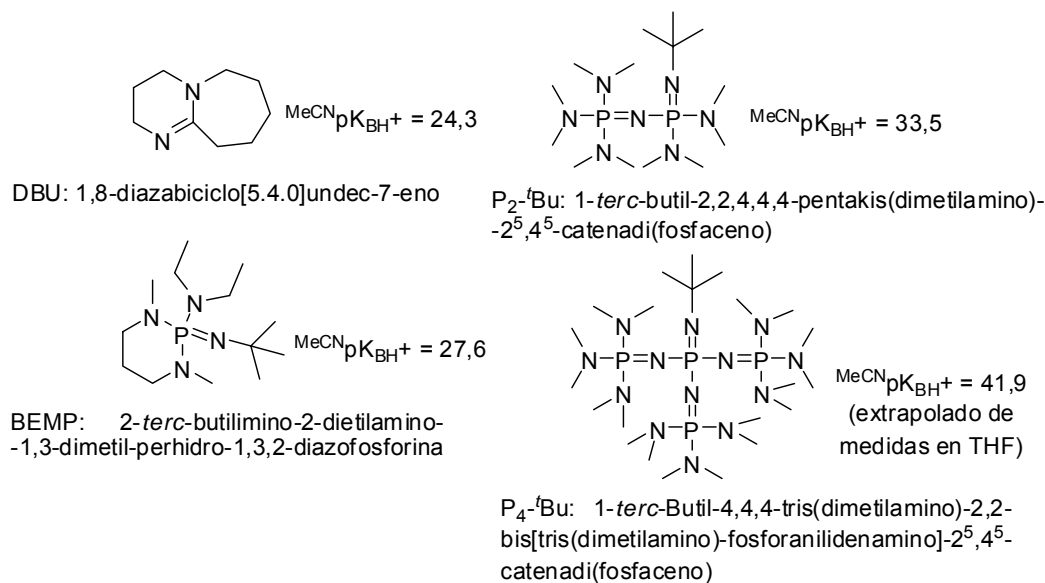
2.6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.⁴⁹

De acuerdo con los objetivos planteados para este capítulo, se estudió el proceso de ciclación centrado principalmente en el sustrato **8b**. Los resultados de los primeros experimentos están reflejados en la Tabla 2.2. Se repitieron algunas de las reacciones de ciclación ya estudiadas anteriormente para obtener los correspondientes dihidropiranos y estudiar su reactividad en otros procesos, lo que se discutirá más adelante. Para facilitar el seguimiento de los resultados y permitir la comparación con los obtenidos previamente, se han incluido en la tabla los resultados ya comentados en los antecedentes, junto con los obtenidos en el nuevo estudio. Además de las bases utilizadas hasta el momento (LDA, NaH, KH) se ensayaron bases como DBU y fosfacenos como BEMP, P₂-^tBu o P₄-^tBu, bases nitrogenadas muy fuertes y no iónicas con objeto de estudiar el efecto que la ausencia de cationes coordinantes tendría en la estereoquímica del proceso (Figura 2.2).⁵⁰

⁴⁹ Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6716-6727.

⁵⁰ (a) Schwesinger, R.; Schlemper, H.; Hasenfratz, C.; Willaredt, J.; Dambacher, T.; Breuer, T.; Ottaway, C.; Fletschinger, M.; Boele, J.; Fritz, H.; Putzas, D.; Rotter, H. W.; Bordwell, F. G.; Satish, A. V.; Ji, G.-Z.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Schnering, H. G. V.; Walz, L. *Liebigs Annalen* **1996**, 1055-1081. Para una revisión sobre fosfacenos, véase: (b) Verkade, J. G. *Top. Curr. Chem.* **2003**, *223*, 1-44. Para ejemplos de aplicaciones de fosfacenos, véase: (c) Mamdani, H. T.; Hartley, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 747-749. (d) Solladié-Cavallo, A.; Liptaj, T.; Schmitt, M.; Solgadi, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 415-418. (e) Ueno, M.; Hori, C.; Suzawa, K.; Ebisawa, M.; Kondo, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1965-1968.

Figura 2.2



En primer lugar, se emplearon las condiciones anteriormente utilizadas para el sustrato con sustitución aromática **9a** con NaH sobre el dieno **8b** (Tabla 2.2, entrada 6) para obtener selectivamente y con buen rendimiento el dihidropirano **10b**, a la vez que se consiguió mejorar el resultado para **8f** en las mismas condiciones (Tabla 2.2, entrada 8). Aplicando las condiciones anteriormente optimizadas para **8g**, con KH como base, partiendo del dieno **8h** se obtuvo con total diastereoselectividad el dihidropirano **10h**, aunque con rendimiento moderado (Tabla 2.2, entrada 12).⁵¹ Los primeros experimentos empleando otras bases, se realizaron sobre **8b** con DBU a baja temperatura, obteniendo únicamente **10b** con bajo rendimiento (Tabla 2.2, entrada 13). Este resultado se mejoró ligeramente cambiando el disolvente de THF a CH_2Cl_2 y aumentando el tiempo de reacción (Tabla 2.2, entrada 14).

⁵¹ Al igual que se observó para el producto **10g**, el análogo alifático **10h** resultó inestable en disolución observándose epimerización en el azufre hasta alcanzar una mezcla de equilibrio 70:30.

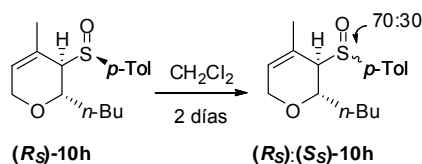
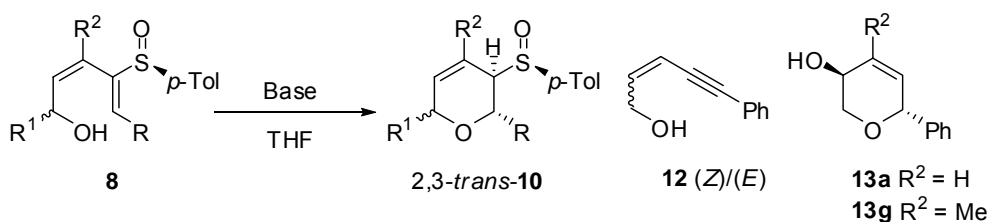


Tabla 2.2. Ciclación de hidroxi dienil sulfóxidos.



Entrada	R	R ²	R ¹	8	Condiciones	10 (Rto)
1	Ph	H	H	8a	2 equiv LDA –78 °C-ta, 3 h	10a^{a,g}
2	<i>n</i> -Bu	H	H	8b	2 equiv LDA –78 °C-ta, 4 h	10b (94%)
3	Ph	H	H	8a	2 equiv LDA 0 °C, 10 min	– ^b
4	Ph	H	H	8a	1.1 equiv LDA –78 °C-ta, 4 h	10a (84%) ^c
5	Ph	H	H	8a	1.1 equiv NaH –30 °C-ta, 20 h	10a (72%)
6	<i>n</i> -Bu	H	H	8b	1.3 equiv NaH –30 °C-ta, 3 h	10b (82%)
7	Ph	H	(<i>S</i>)-Me	8e	1.1 equiv LDA –78 °C-ta, 2 h	10e (70%) ^d
8	Ph	H	(<i>R</i>)-Me	8f	1.3 equiv NaH –30 °C-ta, 3 h	10f (100%)
9	Ph	Me	H	8g	1.1 equiv LDA –78 °C-ta, 12 h	10g (33%) ^e
10	Ph	Me	H	8g	1.1 equiv NaH –30 °C-ta, 2 h, 30 min	10g (66%) ^f
11	Ph	Me	H	8g	1.1 equiv KH –30 °C-ta, 1 h, 30 min	10g (87%)
12	<i>n</i> -Bu	Me	H	8h	1.3 equiv KH –30 °C-ta, 1 h 45 min	10h (58%)
13	<i>n</i> -Bu	H	H	8b	1.1 equiv DBU –40 °C-ta, 7 h	10b (13%)
14	<i>n</i> -Bu	H	H	8b	1.1 equiv DBU 0 °C-ta, 5 días	10b (50%) ^h

^a El espectro de ¹H NMR del crudo mostraba una relación 67:33 de **10a** y **Z-12**. ^b El espectro de ¹H NMR del crudo mostraba una relación 73:27 de **Z/E-12**. ^c El espectro de ¹H NMR del crudo mostraba una relación 93:7 de **10a** y **Z-12**. ^d Se obtuvo un 17% del correspondiente vinil sulfóxido. ^e El espectro de ¹H NMR del crudo mostraba una relación 70:30 de **10g** y alcohol **13g**. ^f El espectro de ¹H NMR del crudo mostraba una relación 83:17 de **10g** y alcohol **13g**. ^g Rendimiento no determinado. ^h Se recuperó 50% de **8b**. Se utilizó CH₂Cl₂ como disolvente en la reacción.

A continuación se examinó el proceso de ciclación con fosfacenos sobre los sustratos **8a-b** de geometría *Z,Z*. Los resultados se muestran en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3. Ciclación con fosfacenos de hidroxi dienil sulfóxidos.

Entrada	8	Condiciones	10 ^b	:	11 ^b	:	14 ^b	Rto Combinado
1	8b	1.5 equiv BEMP THF, -78 °C-ta, 5 días	10b (47)	–			14b (53)	57%
2	8b	1.3 equiv BEMP 0 °C-ta, 4 días	10b (40)	–			14b (60)	100%
3	8b	0.5 equiv BEMP 0 °C-ta, 2 h	10b (55)		11b (15)		14b (30)	61% ^c
4	8a	1.3 equiv BEMP 0 °C-ta, 40 min	10a (41)		11a (46)		14a (13)	99%
5	8b	1.3 equiv P ₂ - ^t Bu 0 °C-ta, 5 min	10b (78)		11b (22)		–	100%
6	8b	1.1 equiv P ₂ - ^t Bu -78 °C, 1 h	10b (44)		11b (52)		14b (4)	81%
7	8b	1.1 equiv P ₂ - ^t Bu -78 °C, 5 min	10b (22)		11b (58)		14b (20) ^d	86%
8	8b	0.5 equiv P ₂ - ^t Bu -78 °C, 30 min	10b (15)		11b (45)		14b (40) ^e	49%
9	8b	1.1 equiv P ₂ - ^t Bu tolueno, -78 °C, 17 h	10b (89)		11b (11)			60%
10	8a	1.1 equiv P ₂ - ^t Bu -78 °C, 1 h	10a (40)		11a (56)		14a (4)	100%
11	8b	1.1 equiv P ₄ - ^t Bu -78 °C, 2 h 45 min	–		–		– ^f	
12	8b	1.1 equiv P ₄ - ^t Bu THF, -78 °C, 5 min	10b (100)		–		– ^g	37%

^a A menos que se indique de otra manera. ^b Relación medida en ¹H NMR del crudo. ^c Se recuperó 37% de 8b. ^d Work-up no acuoso. La mezcla de reacción fría se filtró por una pequeña cantidad de gel de sílice. ^e Se recuperó 50% de 8b. ^f Se recuperó 75% de 8b. ^g Se recuperó 30% de vinil sulfóxido.

Se examinó el fosfaceno BEMP, en primer lugar en THF (Tabla 2.3, entrada 1) obteniéndose 10b con bajo rendimiento junto con una cantidad considerable del alcohol 3,6-*cis* 14b. El rendimiento global pudo incrementarse cambiando el disolvente a CH₂Cl₂ (Tabla 2.3, entrada 2) y cuando se disminuyó la cantidad de base (Tabla 2.3, entrada 3) se aisló una pequeña cantidad del isómero 2,3-*cis* 11b que podía justificar la formación del alcohol 14b mediante un proceso de transposición sigmatrópica del sulfóxido alílico. Este sustrato de

configuración relativa 2,3-*cis*, no había sido aislado hasta el momento en las condiciones estudiadas previamente en el grupo. En el caso del sustrato **8a**, con sustitución aromática, de nuevo se aislaron ambos isómeros 2,3-*trans* **10a** y 2,3-*cis* **11a**, junto con el alcohol **14a** (Tabla 2.3, entrada 4). El empleo de las condiciones optimizadas para BEMP con un fosfaceno más básico como P₂-^tBu, condujo a la formación de **11b** con rendimiento moderado (Tabla 2.3, entrada 5).

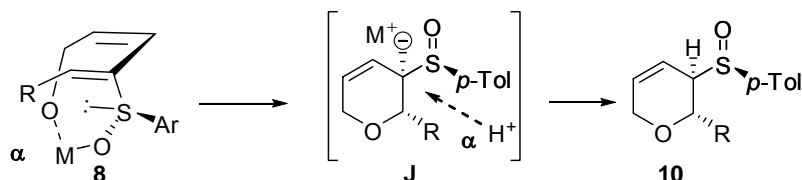
Se decidió modificar las condiciones para intentar maximizar la formación del isómero *cis* disminuyendo la temperatura de la reacción y la cantidad de base, lo que llevó a la formación de **11** con mayor rendimiento junto con el isómero **10** y pequeñas cantidades de **14** tanto para el sustrato alifático como aromático (Tabla 2.3, entradas 6 y 10). Cabe destacar la formación del isómero **11a** de configuración 2,3-*cis* para el sustrato aromático; a la vista de los resultados de la ciclación del dieno *Z,E*, donde no se aislaba el correspondiente diastereoisómero 2,3-*cis* esperado, se pensó que la inestabilidad provocada por el impedimento estérico entre el grupo sulfinilo y el fenilo en posiciones adyacentes, impediría la formación de los isómeros 2,3-*cis* para esta serie. Tiempos de reacción más cortos en las mismas condiciones, y el tratamiento no acuoso de la reacción para maximizar el rendimiento del isómero *cis*, minimizando la posible epimerización, dieron lugar a resultados similares (Tabla 2.3, entrada 7). Una cantidad subestequiométrica de base, disminuyó los rendimientos, especialmente del producto *trans* **10b**, y produjo un aumento en la proporción de alcohol **14b** (Tabla 2.3, entrada 8). El disolvente parecía tener un efecto importante en el resultado de la protonación, ya que al emplear tolueno de nuevo se obtuvo **10b** como isómero mayoritario (Tabla 2.3, entrada 9). Finalmente, el uso de una base más fuerte como P₄-^tBu en distintos disolventes, no logró mejorar los resultados anteriores (Tabla 2.3, entradas 11 y 12).

A la vista de estos resultados, se interpretó que utilizando bases fuertes no nucleófilas de tipo fosfacenos que permiten que la ciclación transcurra a baja temperatura y en tiempos cortos, los dihidropiranos **11** 2,3-*cis*, serían los productos cinéticos mientras que los isómeros *trans* serían los termodinámicos por epimerización en α al azufre. De manera alternativa, los dos isómeros provendrían del ataque del alcóxido a la cara α del dieno, dando lugar a productos con la misma configuración en C-2, como ocurre con LDA e hidruros.⁵² La protonación por la cara β o α daría lugar a los productos *cis* y *trans* **11** y **10**. El alcohol 3,6-*cis* **14** obtenido en la reacción se originaría por la rápida transposición sigmatrópica [2,3] de los sulfinil dihidropiranos *cis* **11** para los que este proceso estaría más favorecido. La complejidad de estos ejemplos que conducían en muchos casos a mezclas de tres productos, dificultaron un estudio más detallado del proceso, concretamente el estudio de la posible epimerización de los isómeros *cis* **11** para dar los dihidropiranos *trans* **10**. En el Esquema 2.20 se muestra el modelo comentado anteriormente para racionalizar la formación de los dihidropiranos **10** a partir de

⁵² Definimos el ataque por la cara α como el ataque por la cara inferior del dieno orientado en el plano según se indica en el Esquema 2.20.

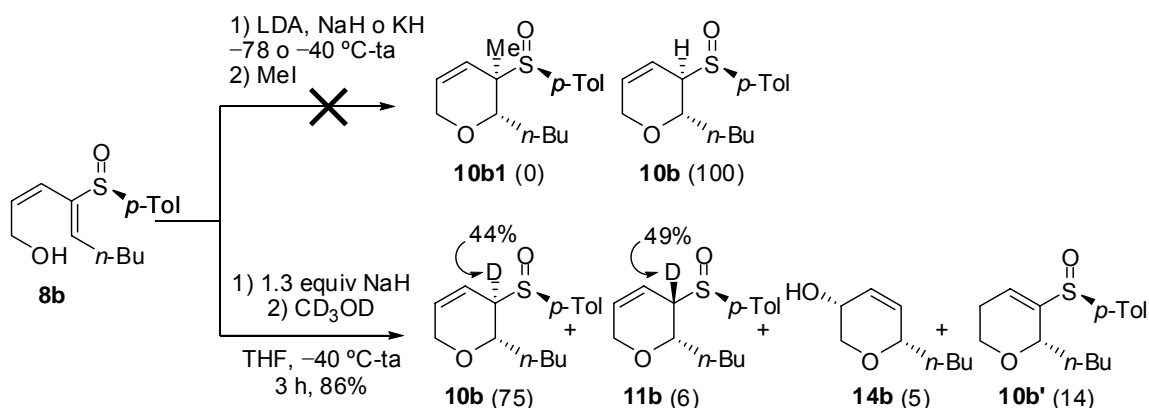
dienos **8**. Se asumió una conformación eclipsada *S-cis* en torno al enlace C-S, C=C/S-; ⁵³ considerando el modelo propuesto por *Iwata y col.* para la adición de nucleófilos oxigenados a vinil sulfóxidos cíclicos en medio básico.⁴³ La coordinación del oxígeno sulfinílico y del alcóxido al metal, dirigiría el ataque por la cara α del dieno, formando un intermedio **J** que tras protonación por la misma cara daría el dihidropirano **10** (en el caso de **11** la protonación se daría por la cara contraria).

Esquema 2.20



Se llevaron a cabo varios intentos de captura del anión intermedio con MeI, que resultaron infructuosos, aunque se consiguió obtener los dihidropiranos **10b** y **11b** parcialmente deuterados por tratamiento con NaH y posterior adición de CD₃OD (Esquema 2.21).

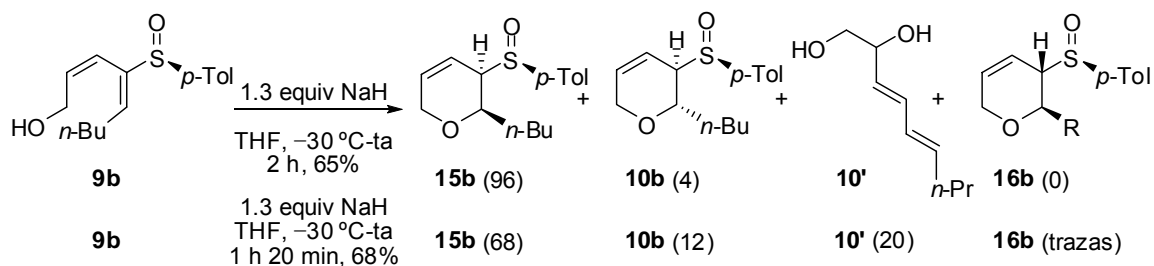
Esquema 2.21



La ciclación del dieno *Z,E* **9b** se llevó a cabo en las condiciones optimizadas anteriormente en el grupo, con NaH a baja temperatura para obtener como producto mayoritario el dihidropirano 2,3-*cis* **15b** junto con **10b** y el diol **10'** con selectividades variables (Esquema 2.22). En algunos casos se obtenían pequeñas cantidades de **16b**, lo que llevó a pensar que podía originarse si la protonación del anión intermedio se daba por la cara contraria. Para comprobar que se originaba de esta manera y no por epimerización del isómero mayoritario en el medio de reacción, se examinó el comportamiento de **15b** en condiciones básicas con NaH, sin observar cambio alguno en el sustrato.

⁵³ Tietze, L. F.; Schuffenhauer, A.; Schreiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7952-7958.

Esquema 2.22



Para extender la metodología a la síntesis de ciclos de 7 y 8 miembros se ensayaron las condiciones de ciclación sobre los sustratos **8c-d** (Tabla 2.4).

Tabla 2.4. Ciclación mediada por base para obtener ciclos de 7 y 8 miembros.

Entrada	n	8	Condiciones	17:18 Relación	Rto	8c-d Rto
1	1	8c	1.2 equiv LDA THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C-ta}$, 6 h	—	—	(100%)
2	1	8c	1.3 equiv BEMP CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C-ta}$, 4 h	—	—	(100%)
3	1	8c	1.1 equiv NaH THF, $-30\text{ }^{\circ}\text{C-ta}$, 2 h 30 min	17c:18c (100:0)	29%	(59%)
4	1	8c	1.3 equiv KH THF, $-45\text{ }^{\circ}\text{C-ta}$, 3 h	17c:18c (100:0)	26%	(39%) ^a
5	1	8c	1.1 equiv $\text{P}_2\text{-}^t\text{Bu}$ CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C-ta}$, 2 h	17c:18c (81:19)	47%	(8%) ^a
6	1	8c	1.1 equiv $\text{P}_2\text{-}^t\text{Bu}$ CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C} - -20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h	17c:18c (81:19)	65%	(18%)
7	2	8d	1.3 equiv KH THF, $-45\text{ }^{\circ}\text{C-ta}$, 3 h	—	—	(43%) ^b
8	2	8d	1.1 equiv $\text{P}_2\text{-}^t\text{Bu}$ CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C-ta}$, 17 h	—	—	(30%) ^b

^a Se aisló 16% de diol **19c**. ^b Se recuperó una mezcla compleja de reacción junto con **8d**.

Mientras que las condiciones que previamente daban buen resultado sobre los dienos *Z,Z* (LDA, BEMP) sólo condujeron a la recuperación del sustrato de partida **8c** (Tabla 2.4,

⁴³ (a) Iwata, C.; Maezaki, N.; Hattori, K.; Fujita, M.; Moritani, Y.; Takemoto, Y.; Tanaka, T.; Imanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 339-345. (b) Iwata, C.; Maezaki, N.; Hattori, K.; Fujita, M.; Moritani, Y.; Takemoto, Y.; Tanaka, T.; Imanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 946-950.

entradas 1 y 2), el producto ciclado de 7 miembros **17c** se obtuvo como único isómero utilizando hidruros como bases (Tabla 2.4, entradas 3 y 4) aunque con bajos rendimientos.

De la misma manera que se había estudiado anteriormente la reactividad de los sulfinil dihidropiranos obtenidos, y con objeto de confirmar algunas de las asignaciones estereoquímicas, llevamos a cabo reacciones de oxidación y dihidroxilación sobre algunos de los sustratos ya conocidos y sobre los nuevos productos obtenidos en el estudio de ciclación (Tabla 2.5). Los sustratos **10b** y **10h** con MMPP condujeron a las sulfonas **20b** y **20h** enantiopuras (Tabla 2.5, entradas 1 y 2). A partir de los sustratos 2,3-*cis* **11a** y **11b** con *m*-CPBA y MMPP respectivamente se obtuvieron las sulfonas 2,3-*cis* **21a-b**.

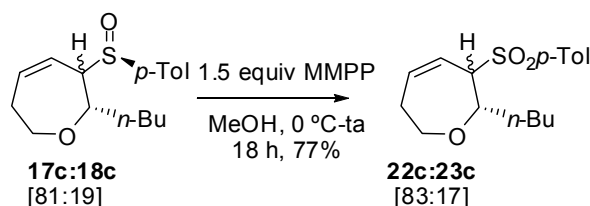
Tabla 2.5. Oxidación de 3-sulfinil dihidropiranos.

Entrada	10/11	R	R ¹	R ²	Condiciones	20/21(Rto)
1	10b	<i>n</i> -Bu	H	H	MMPP, MeOH, ta	20b (86%)
2	10h	<i>n</i> -Bu	H	Me	MMPP, MeOH, ta	20h (88%) ^a
3	11a	Ph	H	H	<i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , ta	21a (61%)
4	11b	<i>n</i> -Bu	H	H	MMPP, MeOH, ta	21b (31%) ^b

^a Sustrato de partida era mezcla [70:30] de epímeros en el azufre. ^b Se obtuvo también el alcohol **14b** (58%).

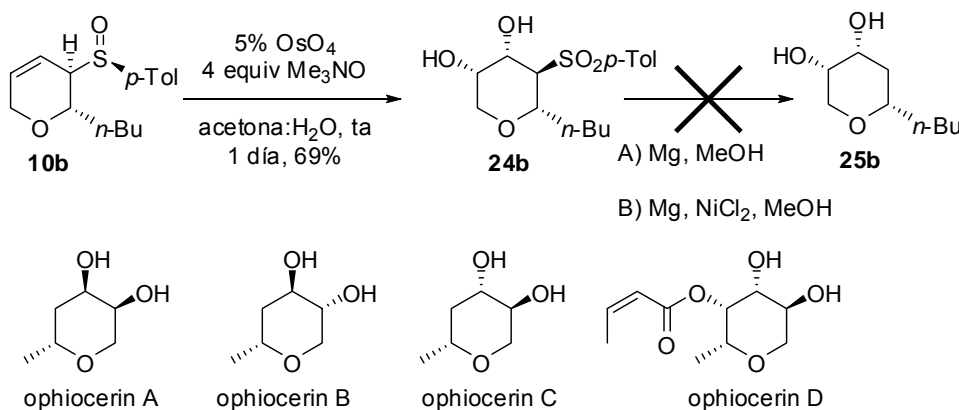
La oxidación de una mezcla de sulfóxidos **17c** y **18c**, condujo a una mezcla equivalente de sulfonas diastereoméricas **22c** y **23c** con buen rendimiento, lo que confirmaba que los sulfóxidos eran diastereoisómeros en la posición 3 y no epímeros en el azufre (Esquema 2.23).

Esquema 2.23



La dihidroxilación del sulfóxido **10b** en las condiciones optimizadas para sustratos de la serie aromática, condujo al sulfonil diol **24b** con buen rendimiento (Esquema 2.24). El objetivo de la preparación de este sustrato era intentar acceder al correspondiente producto desulfonilado, que podría resultar un modelo sintético interesante para la síntesis de productos naturales del tipo de las ophiocerininas.⁵⁴ Desafortunadamente, los intentos de desulfonilación tanto utilizando magnesio en metanol, como modificando las condiciones con NiCl₂ catalítico, sólo llevaron a la recuperación del sulfonil diol de partida.⁵⁵

Esquema 2.24



Dentro de los objetivos propuestos, se incluía el estudio de la reactividad S_N2' con nucleófilos de las sulfonas alílicas **20** y **21**. Aunque los resultados en algunos casos, como se verá más adelante, fueron satisfactorios algunas limitaciones surgidas en el proceso nos llevaron a considerar el uso de dihidropiraniol sulfoximinas alílicas análogas a **20** o **21**. Éstas podrían presentar una mayor reactividad en la reacción S_N2' al ser un mejor *nucleófugo* a la vez que podrían influir en el resultado estereoquímico del desplazamiento, por tratarse de un grupo saliente quiral.⁵⁶ Por otra parte, el estudio del comportamiento de las hidroxi dienil sulfoximinas de estructura similar a **E** (Esquema 2.12) en procesos de ciclación resultaría una interesante extensión de la metodología aplicada anteriormente.

Las sulfoximinas son compuestos configuracionalmente estables que pueden ser manipulados fácilmente.^{56a} Se han desarrollado diferentes rutas de síntesis para la preparación de sulfoximinas entre las que se encuentran rutas clásicas como la iminación oxidante de

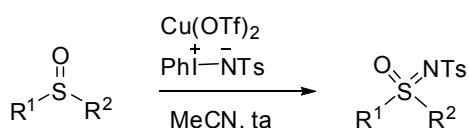
⁵⁴ Yadav, J. S.; Lakshmi, P. N.; Harshavardhan, S. J.; Reddy, B. V. *Synlett* **2007**, 1945-1947.

⁵⁵ (a) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10547-10658. (b) Lee, G. H.; Youn, I. K.; Choi, E. B.; Lee, H. K.; Yon, G. H.; Yang, H. C.; Pak, C. S. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1263-1287. (c) Das, I.; Pathak, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1303-1306.

⁵⁶ Para una revisión sobre estructura y reactividad de sulfoximinas, véase: (a) Reggelin, M.; Zur, C. *Synthesis* **2000**, 1-64. (b) Gais, H.-J.; Mueller, H.; Bund, J.; Scommoda, M.; Brandt, J.; Raabe, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2453-2466. (c) Scommoda, M.; Gais, H.-J.; Bosshammer, S.; Raabe, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4379-4390.

sulfóxidos utilizando ácido hidrazoico generado *in situ*,⁵⁷ rutas que emplean nitrenos o intermedios de reactividad análoga, como la iminación con Ts-N₃⁵⁸ o con distintos compuestos *N*-amino sustituidos.⁵⁹ El empleo de yodnanos como precursores de nitrenos generalmente con Cu (I) como catalizador, también se ha aplicado a la síntesis de sulfoximinas.⁶⁰ Alternativamente al empleo de Cu (I), utilizando *N*-tosil feniliminoyodinano y un catalizador de Cu (II) se ha desarrollado un método sencillo para la iminación de sulfóxidos, con total retención de la configuración en el átomo de azufre (Esquema 2.25).⁶¹ El empleo de Cu (II) presenta ventajas frente al Cu (I) en cuanto coste inferior y en algunos casos mayor estabilidad al aire.

Esquema 2.25



La reactividad de sulfoximinas presenta una gran versatilidad,⁶² ya que pueden actuar como C-nucleófilos, como ligandos quirales o como electrófilos pudiendo mantenerse la sulfoximina en el producto final o actuar como grupo saliente quiral. A continuación se muestran de forma breve algunos ejemplos de los distintos tipos de reactividad.

⁵⁷ (a) Whitehead, J. K.; Bentley, H. R. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1572-1574. (b) Johnson, C. R.; Haake, M.; Schroeck, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6594-6598.

⁵⁸ (a) Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1950-1951. (b) Tanaka, R.; Yamabe, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 329-330.

⁵⁹ (a) Colonna, S.; Stirling, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2120-2122.

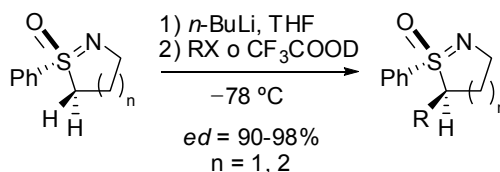
⁶⁰ (a) Müller, J. F. K.; Vogt, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4805-4806. (b) Bolm, C. *Synthesis* **1999**, 1251-1260. (c) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Muniz, K.; Raabe, G. *Organometallics* **2000**, 19, 1648-1651.

⁶¹ (a) Lacôte, E.; Amatore, M.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synlett* **2002**, 116-118. (b) Leca, D.; Song, K.; Amatore, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 906-916.

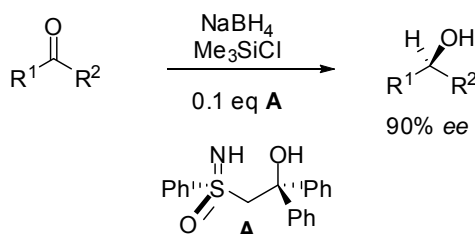
⁶² Trost, B. M.; Matsuoka, R. T. *Synlett* **1992**, 27-30.

Reactividad como C-nucleófilos.

Las sulfoximinas no alílicas α -metaladas pueden actuar como nucleófilos en reacciones con electrófilos como haluros de alquilo, compuestos carbonílicos y aza-análogos. Dado el carácter ácido de los protones en α a las sulfoximinas la desprotonación se realiza fácilmente con bases fuertes de tipo butilitio para obtener los correspondientes compuestos metalados.⁶³ En general las alquilaciones de sulfoximinas simples no son muy estereoselectivas, pero en el caso de sulfoximinas cíclicas conformacionalmente restringidas, se observan altas selectividades (Esquema 2.26).⁶⁴

Esquema 2.26*Reactividad como ligandos quirales.*

Las sulfoximinas no racémicas al presentar átomos dadores directamente unidos al centro quiral de azufre, pueden actuar como ligandos quirales en reacciones catalíticas. Bolm y col. emplearon β -hidroxi sulfoximinas en reducciones asimétricas catalíticas de cetonas con NaBH₄ y Me₃SiCl para dar alcoholes secundarios con excesos enantioméricos de hasta 95% (Esquema 2.27).⁶⁵

Esquema 2.27*Reactividad como electrófilos.*

Las sulfoximinas pueden actuar como reactivos deficientes en electrones y por tanto presentar reactividad como electrófilos. Las vinil sulfoximinas presentan en general una reactividad análoga a la de vinil sulfonas, con la ventaja adicional de poder regular la reactividad del doble enlace simplemente variando la sustitución sobre el nitrógeno. La diferencia de pK_a entre **I** (32) y **II** (24.5) que refleja el carácter electroattractor de ambos grupos

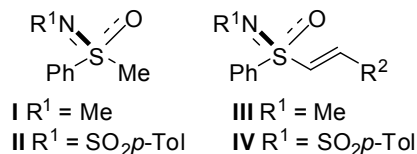
⁶³ Bordwell, F. G.; Branca, J. C.; Johnson, C. R.; Vanier, N. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3884-3889.

⁶⁴ Bosshammer, S.; Gais, H.-J. *Synthesis* **1998**, 919-927.

⁶⁵ Bolm, C.; Seger, A.; Felder, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8079-8080.

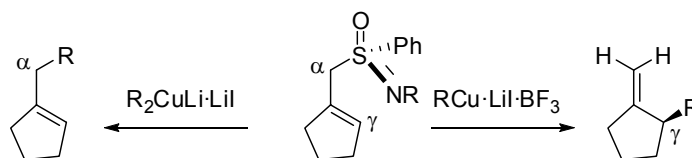
(Figura 2.3),⁶⁶ sugiere que la vinil sulfoximina **IV** sería más reactiva frente a un ataque nucleófilo que su análogo **III**. De la misma manera se esperaría que las vinil sulfoximinas presenten una mayor reactividad frente al ataque nucleófilo que las correspondientes vinil sulfonas en base a la acidez de la fenil metil sulfona (pK_a 29.0).⁶⁷

Figura 2.3



Existen reacciones en las que las sulfoximinas permanecen en el producto de reacción mientras que en otros procesos actúan como grupos salientes quirales. Este último es el caso de las reacciones de 2-alquénil sulfoximinas con organocobres y organocupratos estudiada por *Gais y col.*^{56b} En general las alil sulfoximinas estudiadas reaccionaron con organocupratos en la posición α con alta selectividad, mientras que en el caso de organocobres el ataque se producía casi exclusivamente sobre la posición γ (Esquema 2.28). La inducción asimétrica por parte del resto sulfoximina resultó de moderada a buena, con ataque selectivo por la cara *Si* en el caso de sulfoximinas de configuración *S*. La adición de BF_3 activa el nucleófilo por coordinación con los heteroátomos de la sulfoximina. La *N*-metil sulfinamida resultante de la reacción se obtuvo con total retención de la configuración en el átomo de azufre.

Esquema 2.28



Esta última reactividad de sulfoximinas como grupo saliente en procesos $\text{S}_{\text{N}}2'$ con especies de cobre resultaba de interés para llevar a cabo un estudio complementario al planteado para las dihidropirani sulfonas alílicas. Por tanto, empleando la misma química utilizada para los sulfóxidos, se abordó la preparación de las hidroxi dienil sulfoximinas correspondientes (Esquema 2.29). A partir del alquínil sulfóxido **2b** mediante iminación del sulfóxido según el método descrito por *Malacria y col.*⁶¹ se obtuvo la sulfoximina **26**, que se transformó en los estannanos *E*-**27** y *Z*-**28** por hidroestannilación. Mientras que la

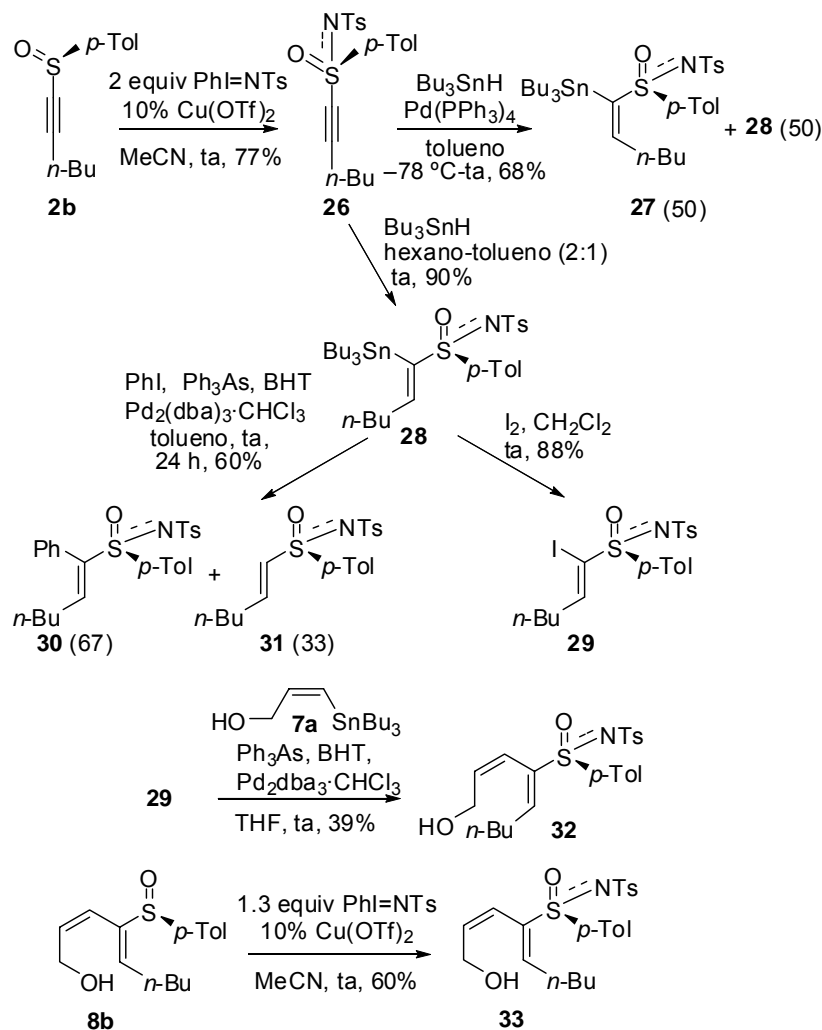
⁶⁶ Bordwell, F. G.; Branca, J. C.; Johnson, C. R.; Vanier, N. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3884-3889.

⁶⁷ (a) Bailey, P. L.; Clegg, W.; Jackson, R. F. W.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 343-350. (b) Jackson, R. F. W.; Briggs, A. D.; Brown, P. A.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J.; Frampton, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1673-1682.

⁵⁶ (b) Gais, H.-J.; Mueller, H.; Bund, J.; Scommoda, M.; Brandt, J.; Raabe, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2453-2466.

hidroestannilación no catalizada transcurría con total selectividad y alto rendimiento, el proceso catalizado por Pd, condujo a una mezcla equimolar de los estannanos **27** y **28**.

Esquema 2.29



Para comprobar la viabilidad del acoplamiento de Stille con **28** se examinó el comportamiento del estannano con yodobenceno, para dar el correspondiente producto de acoplamiento **30** con rendimiento moderado, junto con el producto de protonólisis **31**. Cabe destacar la mayor reactividad del derivado sulfoximina en esta reacción, ya que el mismo proceso resultó poco eficiente en el caso de los sulfinil estannanos.^{44b} Por otra parte, siguiendo la secuencia sintética original, se transformó el estannano **28** en el yoduro **29**, que se acopló por reacción de Stille con el estannano **7a** para obtener con bajo rendimiento la hidroxi dienil sulfoximina **32**. En el caso del estannano **27** el intercambio estaño-halógeno sólo pudo

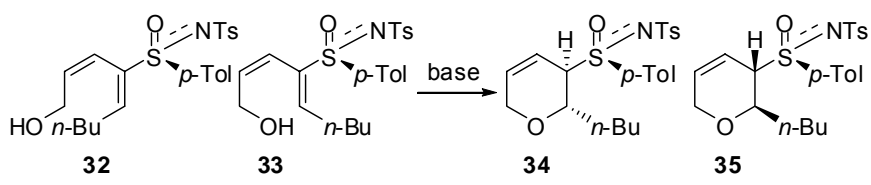
⁴⁴ (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6326-6343.

realizarse con muy bajos rendimientos, por lo que para obtener el dieno **33**, se llevó a cabo la iminación del dieno **8b** para obtener el producto deseado con rendimiento moderado. A la vista de la secuencia completa, se observa que la iminación directa de los dienil sulfóxidos resulta el método más eficaz para la síntesis de dienil sulfoximinas. En todos los casos asumimos que las iminaciones tienen lugar con total retención de la configuración en el átomo de azufre, tal como describe *Malacria y col.*⁶¹

De la misma manera que los dienil sulfóxidos se han empleado en procesos Diels-Alder, las 2-dienil sulfoximinas obtenidas por vez primera mediante esta ruta podrían tener aplicación en procesos de este tipo, tanto inter como intramoleculares. Resultaría interesante estudiar el efecto estereodirector del grupo sulfoximina en este tipo de reacciones, y explorar así la reactividad de estos compuestos, abriendo nuevas rutas con potencial utilidad sintética.

Una vez obtenidas las hidroxi dienil sulfoximinas, se estudió brevemente el proceso de ciclación de manera análoga a como se hizo con los sulfóxidos equivalentes, y los resultados se muestran en la Tabla 2.6. La ciclación de **33** condujo a los dihidropiranos **34** y **35** con selectividades y rendimientos similares tanto con LDA como con KH (Tabla 2.6, entradas 1 y 2), mientras que con NaH, la selectividad fue comparable, pero disminuyó el rendimiento (Tabla 2.6, entrada 3). Debido a problemas de disponibilidad del sustrato, para el dieno **32** solamente se ensayó la ciclación con NaH, que dio lugar a una mezcla equimolar de **34** y **35** difícil de separar por cromatografía.

Tabla 2.6. Ciclación de hidroxi dienil sulfoximinas.

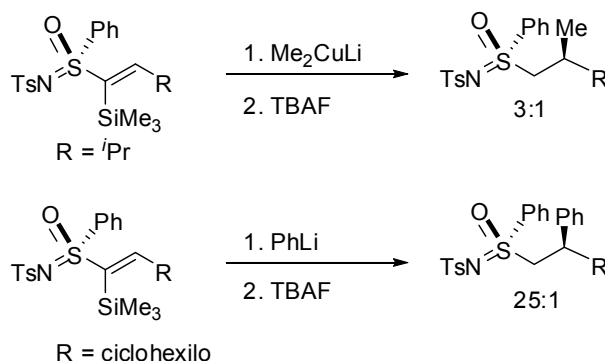


Entrada	Sustrato	Condiciones	Relación 34:35	Rto
1	33	1.1 equiv LDA THF, -78 °C-ta, 3 h	20:80	68%
2	33	1.3 equiv KH THF, -78 °C-ta, 1 h 30 min	15:85	68%
3	33	1.3 equiv NaH THF, -78 °C-ta, 1 h 30 min	17:83	54%
4	32	2.6 equiv NaH THF, -78 °C, 5 h	50:50	79%

El resultado estereoquímico de esta ciclación se atribuyó a la baja selectividad facial en el ataque del alcóxido intermedio al dieno y subsiguiente protonación por la misma cara del ataque en ambos casos. Esto podría deberse a las diferentes conformaciones adoptadas por el sustrato para acomodar el grupo quiral sulfoximina y minimizar las posibles interacciones. En la adición conjugada de organometálicos a vinil sulfoximinas, la selectividad diastereofacial se

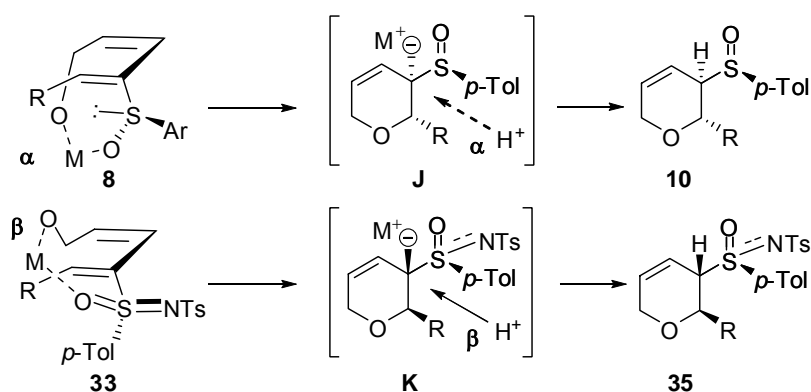
racionaliza asumiendo una conformación reactiva en la que el sustituyente *N*-tosilo se dispone *anti* respecto al grupo vinilo y el organometálico se aproxima por la cara menos impedida, y quizás asistido por coordinación con el oxígeno de la sulfoximina (Esquema 2.30).^{67b,68}

Esquema 2.30



En el caso de la ciclación de las dienil sulfoximinas, una posible racionalización implicaría una disposición *anti* del grupo *N*-tosilo respecto al grupo vinilo, lo que situaría el átomo de oxígeno por encima del plano del dieno (a diferencia de lo que ocurriría con los sulfoxidos equivalentes **8**) por lo que el ataque del nucleófilo podría estar controlado por el oxígeno de la sulfoximina (Esquema 2.31). De esta manera el ataque del alcóxido se produciría por la cara menos impedida del dieno. Así para el dieno **33** la coordinación relativamente débil del alcóxido y el oxígeno de la sulfoximina con el metal por la cara β menos impedida, daría lugar a un intermedio de tipo **K** que tras protonación por la cara β generaría **35**. En el caso del dieno *Z,E* **32** la racionalización del resultado implicaría una conformación menos restringida en torno al enlace C-S, lo que resultaría en un ataque no selectivo del alcóxido a la dienil sulfoximina, y por tanto la obtención de una mezcla equimolar de **34** y **35**.

Esquema 2.31



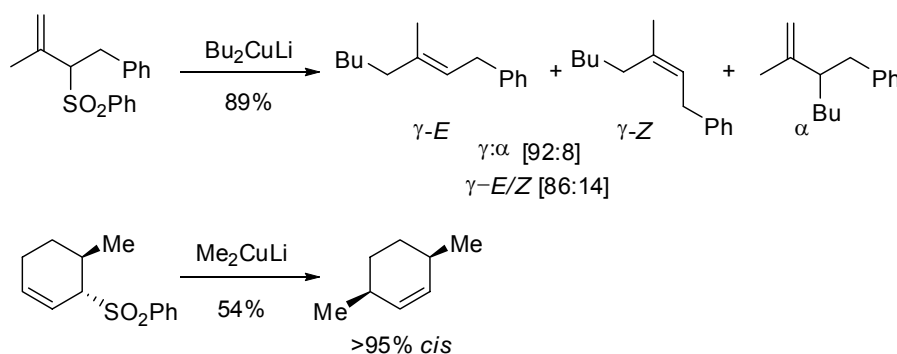
⁶⁷ (b) Jackson, R. F. W.; Briggs, A. D.; Brown, P. A.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J.; Frampton, C. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1673-1682.

⁶⁸ Briggs, A. D.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J.; Frampton, C. S.; Jackson, R. F. W. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1998**, *54*, 1335-1341.

Aunque las dienil sulfoximinas presentan una mayor reactividad que los correspondientes sulfóxidos, la selectividad en este proceso es mucho menor, al menos en los ejemplos estudiados, lo que hace destacar la utilidad sintética de los sulfóxidos para este tipo de química. Sin embargo, conviene mencionar el hecho de que tras un proceso de optimización de la ciclación de dienil sulfoximinas, en principio las dos series enantiómeras de dihidropiranos serían accesibles desde un precursor común simplemente ajustando el estado de oxidación del azufre.

La reactividad de alil sulfonas en desplazamientos S_N2' ha sido ampliamente estudiada con múltiples nucleófilos sobre distintos tipos de sustratos.⁶⁹ En el Esquema 2.32 se muestran ejemplos de reactividad S_N2' de alil sulfonas con alquil cupratos, observándose la preferencia por el ataque sobre la posición γ y por la cara opuesta respecto al grupo saliente.⁷⁰

Esquema 2.32



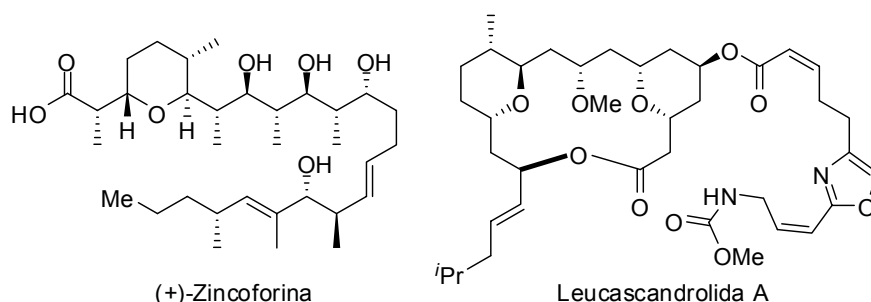
Una vez obtenidos los sulfinil y sulfoximinoil dihidropiranos, se estudió el desplazamiento S_N2' con diferentes nucleófilos en primer lugar sobre la alil sulfona **20b**. Cuando fue necesario, se empleó 3-tosilciclohexeno como sustrato modelo antes de ensayar las diferentes condiciones sobre la sulfona **20b**. En caso de que el proceso de desplazamiento resultara efectivo, en teoría se podría acceder a tetrahidropiranos con un patrón de sustitución equivalente al que se encuentra en distintos productos de origen natural con interesantes actividades biológicas como pueden ser la (+)-Zincoforina o Leucascandrolida A (Figura 2.4).⁷¹

⁶⁹ Trost, B. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 107-124.

⁷⁰ (a) Masaki, Y.; Sakuma, K.; Kaji, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1171-1175. (b) Bäckvall, J. E.; Juntunen, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6396-6403.

⁷¹ (a) Song, Z.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2199-2202. (b) Van Orden, L. J.; Patterson, B. D.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5784-5793.

Figura 2.4



En el caso de la reacción con (1-*terc*-butilviniloxi)trimetilsilano catalizada por ácidos de Lewis, se examinaron en primer lugar las condiciones descritas por *Trost y col.* para este tipo de reacción empleando como ácido de Lewis EtAlCl_2 , recuperándose únicamente sustrato de partida (Tabla 2.7, entrada 1).⁷² Se pensó que aumentando la fortaleza del ácido de Lewis se podría llevar a cabo el proceso, y por tanto se examinó el comportamiento de la sulfona modelo con AlCl_3 en las condiciones de reacción, obteniéndose el producto esperado con buen rendimiento.

Tabla 2.7. Reacción de alil sulfonas con silil enol éteres.

Entrada	Sustrato	Condiciones	t	Rto 36	Rto SP
1	20b	2 equiv silil enol éter, 4 equiv EtAlCl_2	6 h	—	82%
2	20b	3 equiv silil enol éter, 4 equiv AlCl_3	18 h	24% ^a	42%
3	20b	6 equiv silil enol éter, 8 equiv AlCl_3	24 h	—	38%
4	20b	3 equiv silil enol éter, 4 equiv $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	22 h	—	92%
5	20b	3 equiv silil enol éter, 4 equiv TiCl_4	19 h	—	77%

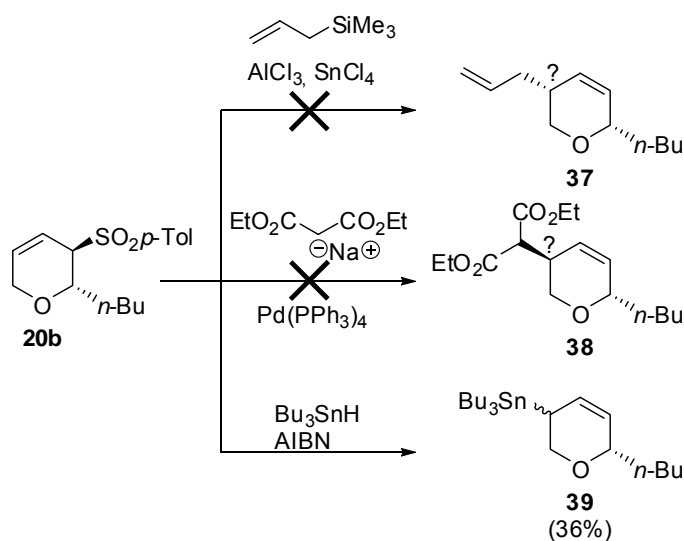
^a Rendimiento estimado. Producto no pudo aislarse puro.

⁷² Trost, B. M.; Ghadiri, M. R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 433-442.

A la vista de este resultado, se ensayaron las mismas condiciones sobre **20b**, para obtener una pequeña cantidad del producto esperado que no pudo aislarse puro, junto con sustrato de partida (Tabla 2.7, entrada 2). El aumento de estequiometría, así como la variación del ácido de Lewis no dio lugar al producto de desplazamiento (Tabla 2.7, entradas 3, 4 y 5).

De la misma forma se estudió la reacción de desplazamiento con alil trimetilsilano catalizada por ácidos de Lewis, reacciones con aniones malonato catalizadas por paladio,^{70b,73} así como reacciones de tipo radicalario con Bu₃SnH⁷⁴ (Esquema 2.33). Únicamente en este último caso se obtuvieron pequeñas cantidades del producto buscado, aunque resultaron mezclas complejas y no pudo aislarse puro.

Esquema 2.33



En este punto se centró la atención en la reacción de desplazamiento S_N2' con organocupratos. El proceso se ensayó sobre el alil sulfóxido **10b**, pero sólo se observaron trazas del producto deseado, recuperándose mayoritariamente el sustrato de partida. Por el contrario, las alil sulfonas mostraron una mayor reactividad en el proceso, aunque como se verá a continuación no resultó del todo consistente. En la Tabla 2.8 se muestran los resultados de los desplazamientos S_N2' con distintos organocupratos sobre alil sulfonas. Los productos obtenidos en el desplazamiento, como se esperaba procedían del ataque regioselectivo a la posición γ de la alil sulfona.^{70,75} Los primeros experimentos se llevaron a cabo en pequeña escala con la sulfona 2,3-*trans* **20b** y *n*-Bu₂CuLi para dar 3,6-*cis* **40a** con buen rendimiento. Sin

⁷³ Trost, B. M.; Schmuff, N. R.; Miller, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5979-5981.

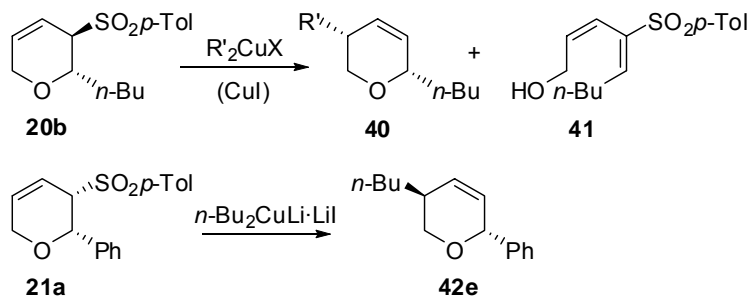
⁷⁴ Ueno, Y.; Aoki, S.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5414-5415.

⁷⁰ (a) Masaki, Y.; Sakuma, K.; Kaji, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1171-1175. (b) Bäckvall, J. E.; Juntunen, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6396-6403.

⁷⁵ (a) Julia, M.; Righini-Tapif, A.; Verpeaux, J.-N. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3283-3287. (b) Julia, M.; Verpeaux, J.-N. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3289-3291.

embargo el uso de *n*-butilitio para generar el cuprato, dio resultados difíciles de reproducir ya que al aumentar la escala, se obtenía como producto mayoritario el dieno *Z,E*-**41**, que provendría de la apertura del ciclo en **20b** (Tabla 2.8, entradas 1 y 2).

Tabla 2.8. S_N2' sobre dihidropirani sulfonas alílicas con organocupratos.



Entrada	Sulfona	R	Condiciones	40/42 (Rto)	SP
1	20b	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu ₂ CuLi Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40a (78%) ^a	
2	20b	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu ₂ CuLi Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40a (46%) ^b	
3	20b	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -BuCuCNLi Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	-	100%
4	20b	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu ₂ CuLi·(Me ₂ S) Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	-	100%
5	20b	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu ₂ CuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40a (66%)	34%
6	20b	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -BuCuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	-	87%
7	20b	vinil	Vinil ₂ CuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	-	89%
8	20b	alil	Alil ₂ CuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40b (24%) ^c	47%
9	20b	Me	Me ₂ CuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40c (52%) ^d	6%
10	20b	Me	Me ₂ CuMgI Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	- ^e	17%
11	20b	Ph	Ph ₂ CuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40d (93%)	
12	21a	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu ₂ CuLi Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	42e (37%)	

^a Pequeña escala. ^b Se obtuvo el sulfonil dieno *Z,E*-**41** como producto mayoritario. ^c Pequeña escala, rendimiento estimado, no se pudo aislar el producto. ^d Se aisló 42% de **41**. ^e Se aisló 50% de **41**.

Para intentar evitar la formación de **41**, se estudiaron diferentes condiciones variando la fuente de cobre y los contraiones. Las sales de cobre (I) diferentes de CuI no dieron lugar a los productos de desplazamiento (Tabla 2.8, entradas 3 y 4), probablemente por la baja reactividad del cuprato y la gran estabilidad de la sulfona alílica. Por el contrario los cupratos generados a

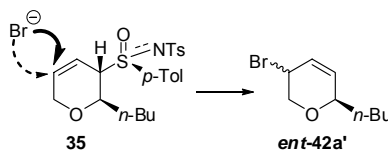
partir de reactivos de Grignard, resultaron ser una alternativa más reproducible, dando rendimientos del producto **40a** similares a los obtenidos con los cupratos de litio (Tabla 2.8, entrada 5). La reacción con un organocobre (Tabla 2.8, entrada 6) y con vinil cuprato (Tabla 2.8, entrada 7) sólo condujeron a la recuperación del sustrato de partida. Los derivados de alilo y metilo **40b** y **40c** se obtuvieron con rendimientos de bajos a moderados (Tabla 2.8, entradas 8 y 9), aunque cuando el cuprato se generó a partir de MeMgI de nuevo el sulfonil dieno **41** resultó el producto mayoritario de la reacción (Tabla 2.8, entrada 10). Sin embargo, se pudo obtener el producto con sustitución aromática **40d** con excelente rendimiento (Tabla 2.8, entrada 11), lo que permitiría el acceso a esqueletos con potencial interés sintético por ejemplo mediante oxidación del grupo arilo a ácido carboxílico, aumentando así las posibilidades de aplicación de la metodología.⁷⁶ Finalmente, la reacción de desplazamiento sobre la sulfona 2,3-*cis* **21a** (Tabla 2.8, entrada 12) con dibutil cuprato de litio condujo con bajo rendimiento al dihidropirano 3,6-*trans* disustituido **42e** como en los casos anteriores por ataque *anti* del cuprato sobre la alil sulfona.

Con el objetivo de superar las limitaciones de estos desplazamientos sobre sulfonas, se examinó el comportamiento de las sulfoximas análogas. Se ha descrito que las sulfoximas alílicas reaccionan con organocupratos con alta selectividad en la posición α y con organocobres en presencia de trifluoruro de boro y yoduro de litio con la misma selectividad en la posición γ . En todos los casos descritos se trata de sulfoximas alílicas acíclicas, por lo que resultaba interesante estudiar el efecto de las mismas condiciones aplicadas a sulfonas para comparar la reactividad de ambas funcionalidades y explorar el comportamiento de las sulfoximas cíclicas en el proceso.^{56b,c} A pesar de estos antecedentes, a diferencia de lo descrito para sustratos acíclicos, el desplazamiento S_N2' sobre la sulfoximina 2,3-*trans* **34** condujo a resultados similares a los obtenidos con la sulfona 2,3-*trans* **20b** (sobre la posición γ), tanto para litio como magnesio como contraiones (Tabla 2.9, entradas 1 y 2), siendo de nuevo el derivado de Grignard el que ofrecía mejores resultados. El dihidropirano **40a** presentaba datos espectroscópicos y rotación óptica idénticos al producto obtenido desde la sulfona **20b**. Los derivados de alilo y metilo se obtuvieron con el mismo resultado observado para la sulfona (Tabla 2.9, entradas 3 y 4), de nuevo encontrando dificultades para aislar el producto alilado, ya que los productos mayoritarios eran mezclas de derivados bromados.⁷⁷

⁷⁶ Nagumo, S.; Ishii, Y.; Kakimoto, Y.-I.; Kawahara, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5333-5337.

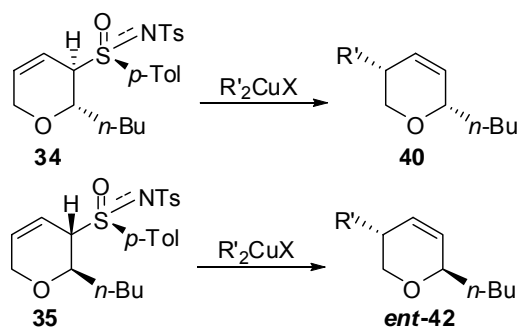
⁵⁶ (b) Gais, H.-J.; Mueller, H.; Bund, J.; Scommoda, M.; Brandt, J.; Raabe, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2453-2466. (c) Scommoda, M.; Gais, H.-J.; Bosshammer, S.; Raabe, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4379-4390.

⁷⁷ Los productos bromados provendrían del desplazamiento S_N2' de la sulfoximina por el ión bromuro presente en el medio de reacción, dando como resultado una mezcla diastereomérica de derivados halogenados.



Para el sustrato **35** de configuración relativa 2,3-*trans* el producto esperado era **ent-40a** de acuerdo con la estereoquímica de adición *anti* observada hasta el momento, ya que **35**, excepto en el átomo de azufre, presentaba una configuración enantiómera respecto a **34**. Resultó sorprendente por tanto el resultado encontrado, ya que se obtuvo como producto mayoritario el dihidropirano 3,6-*trans* **ent-42a** (Tabla 2.9, entrada 5) junto con derivados bromados.

Tabla 2.9. S_N2' sobre dihidropiraniol sulfoximinas alílicas con organocupratos.



Entrada	R'	Sustrato	Condiciones	40/ent-42 (Rto)	SP
1	<i>n</i> -Bu	34	<i>n</i> -Bu ₂ CuLi Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40a (46%)	53%
2	<i>n</i> -Bu	34	<i>n</i> -Bu ₂ CuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40a (70%)	
3	Alil	34	Alil ₂ CuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40b (20%) ^a	12%
4	Me	34	Me ₂ CuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	40c (55%)	
5	<i>n</i> -Bu	35	<i>n</i> -Bu ₂ CuMgBr Et ₂ O-THF, 0 °C-ta	ent-42a (44%) ^b	26%

^a Pequeña escala, no se pudo aislar el producto. Los productos mayoritarios fueron derivados bromados. ^b Sustrato de configuración 2*R*,3*S* (*trans*), dio producto *trans* que no pudo obtenerse totalmente puro. Se obtuvo un 29% de derivados bromados.

Estos resultados sugieren que el grupo sulfoximina en el sustrato de partida tiene influencia sobre la conformación adoptada por el anillo, lo que dirige el ataque del cuprato sobre la posición alílica. En el caso de vinil sulfoximinas, se ha descrito que distintos cationes y especies organometálicas tienen un efecto determinante en las adiciones asimétricas conjugadas de reactivos de cobre.^{67b,78} Asumiendo un comportamiento similar para las alil sulfoximinas, se pensó que el ataque del cuprato a **34** podría ocurrir *anti* como era esperado, principalmente por razones estéricas, para obtener **40**. Por el contrario, la conformación de **35**

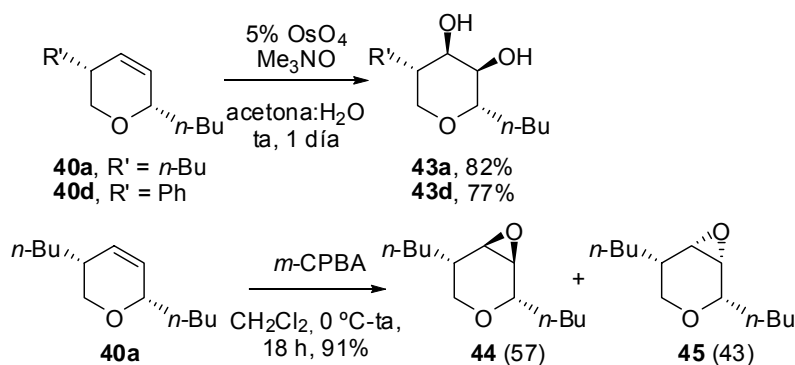
⁶⁷ (b) Jackson, R. F. W.; Briggs, A. D.; Brown, P. A.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J.; Frampton, C. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1673-1682.

⁷⁸ Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1691-1694.

podría favorecer la coordinación de la sulfoximina con el organocuprato dirigiendo de esta manera la entrada por la misma cara, dando lugar al producto de adición *sin* S_N2' **ent-42a**.

Se realizaron algunos experimentos preliminares de reactividad sobre los productos de desplazamiento, estudiando la dihidroxilación y epoxidación de los dihidropiranos **40a** y **40d** (Esquema 2.34). La dihidroxilación con OsO₄/Me₃NO transcurría con total estereoselectividad por la cara β para ambos sustratos como era esperado para dihidropiranos 3,6-*cis*, para dar los dioles *cis* disustituidos **43a** y **43d** respectivamente con buen rendimiento.⁷⁹ Finalmente la epoxidación de **40a** con *m*-CPBA condujo a una mezcla de diastereoisómeros **44** y **45** aunque el proceso resultó no selectivo.

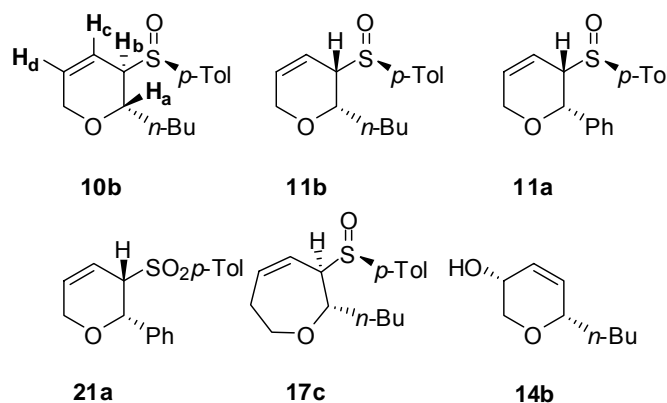
Esquema 2.34



2.7. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL.

La estructura de los compuestos se estableció fundamentalmente por los datos espectroscópicos de ¹H y ¹³C, siendo necesario en algunos casos realizar experimentos bidimensionales (COSY, HSQC) y NOESY 1D. Para algunos compuestos se llevaron a cabo transformaciones químicas que confirmasen las stereoquímicas propuestas. A continuación se muestran los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones más característicos de algunos de los productos sintetizados.

⁷⁹ Kozikowski, A. P.; Schmiesing, R. J.; Sorgi, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6577-6580.

Tabla 2.10. Datos de ^1H RMN de dihidropiranos y oxepinas.^a

Entrada	Sustrato	H _a	H _b	H _c	H _d
1	10b	4.32 dm	3.07 m	5.14 ddd (10.2, 4.9, 2.5)	5.95 dtd (10.2, 2.5, 1.0)
2	11b	3.82 ddd (8.2, 5.5, 2.8)	3.04 dt (5.8, 2.9)	5.33 ddt (10.1, 5.0, 2.2)	6.24 ddt ap (10.3, 3.1, 1.7)
3	11a	5.07 d (2.9)	3.33 dt ap (5.7, 2.7)	5.50 ddt (8.0, 5.8, 2.8)	6.34 dm (10.7)
4	21a	4.95 d (3.2)	4.13 ddt (6.0, 4.3, 3.0)	6.16 m	6.16 m
5	17c	4.43 dt (9.5, 3.7)	3.23 dd (7.8, 3.4)	5.03 ddd (11.0, 7.9, 2.9)	6.01 ddd (11.3, 7.6, 3.7)
7	14b	3.95 m	5.81 dd (10.1, 1.3)	5.97 ddt (8.6, 5.0, 1.9)	3.84 ddd (5.3, 3.7, 1.7)

^a Para cada ^1H se indica δ (ppm) [multiplicidad, J (Hz)]

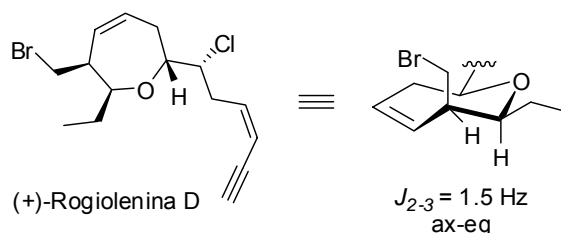
La estereoquímica de la oxepina **17c** se determinó por analogía con el sustrato **10b** como 2,3-*trans*, basando la asignación en diversas pruebas indirectas. El valor de la rotación óptica para ambos compuestos es del mismo signo y aproximadamente del mismo orden, lo que sugiere en principio, que la estereoquímica al haber un metileno más en el ciclo no varía demasiado. En la bibliografía se encuentran algunos ejemplos de oxepinas con el mismo patrón de sustitución 2,3 en los que los valores de las constantes de acoplamiento varían según la disposición relativa de los sustituyentes. (Esquema 2.35).⁸⁰ En el caso de que los sustituyentes estuvieran en *cis*, H-2 y H-3 quedarían en cualquiera de las conformaciones en una disposición pseudo axial-ecuatorial, por lo que la constante de acoplamiento sería próxima

⁸⁰ (a) Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 303-309. (b) Oishi, T.; Maruyama, M.; Shoji, M.; Maeda, K.; Kumahara, N.; Tanaka, S.-I.; Hirama, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7471-7498. (c) Sugimoto, M.; Iwanami, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4356-4357.

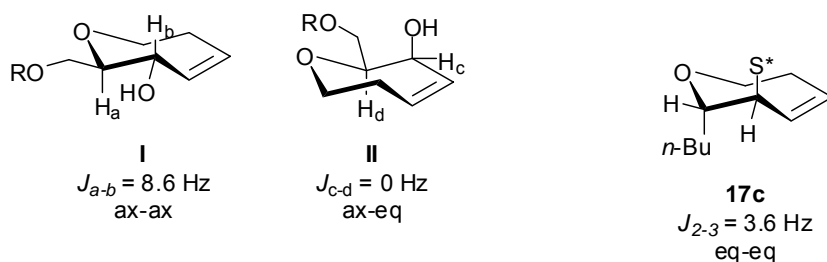
a cero. Este valor de la constante se observa en el trabajo descrito por *Guella y col.* al determinar la configuración absoluta del producto natural (+)-Rogiolenina D, en el que los sustituyentes en posiciones 2 y 3 presentan configuración *cis* y también en la estructura **II** descrita por el grupo de *Oishi* con valores próximos a cero en ambos casos. Por el contrario en el caso del sulfóxido **17c**, el valor de $J_{2-3} = 3.6$ Hz parece indicar que se trata de una configuración *trans*, y al ser la constante menor que la correspondiente a una disposición pseudo axial-axial como la estructura **I** o la descrita por *Suginome y col.* ($J_{2ax-3ax} = 8.7$ Hz), H-2 y H-3 deben estar en una disposición pseudo ecuatorial-ecuatorial.

Esquema 2.35

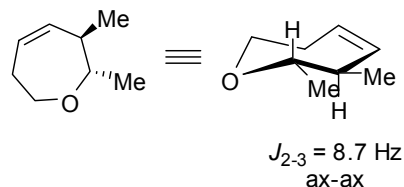
Guella y col. Helv. Chim. Acta **1992**



Oishi y col. Tetrahedron **1999**

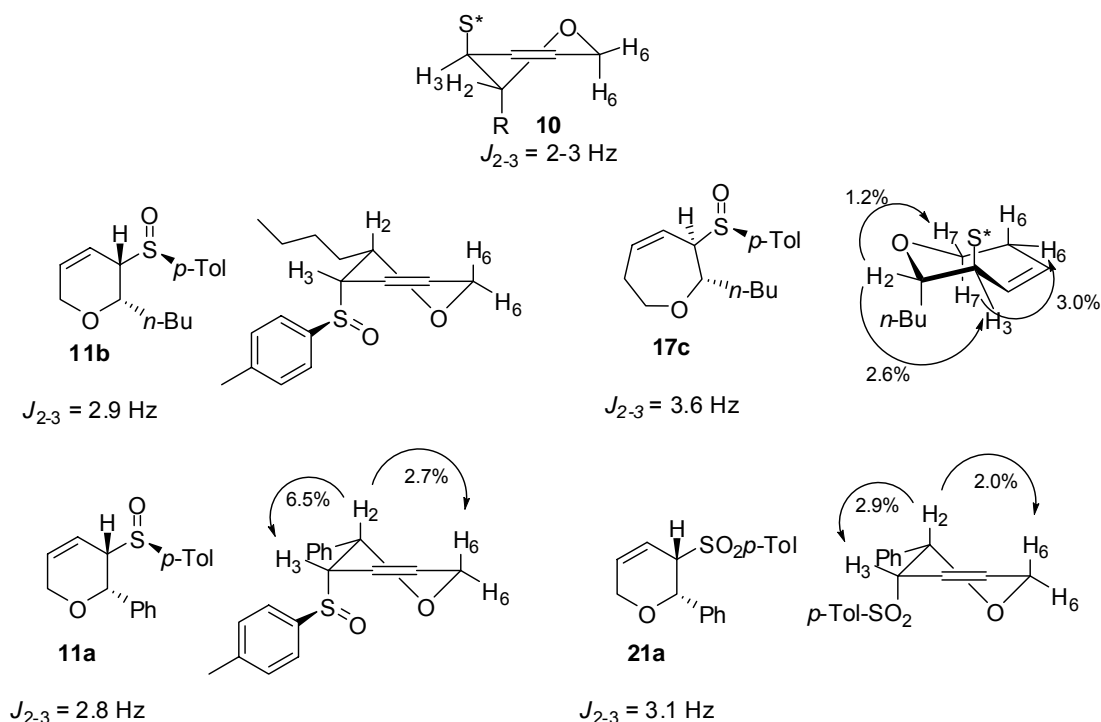


Suginome y col. J. Am. Chem. Soc. **2001**



Para algunas estructuras se realizaron experimentos NOESY-1D con objeto de confirmar las asignaciones propuestas. El conformero preferido para los sulfóxidos **11a**, **11b**, **17c** y la sulfona **21a** se dedujo de los valores de las constantes de acoplamiento entre H-2 y H-3 (Figura 2.5).

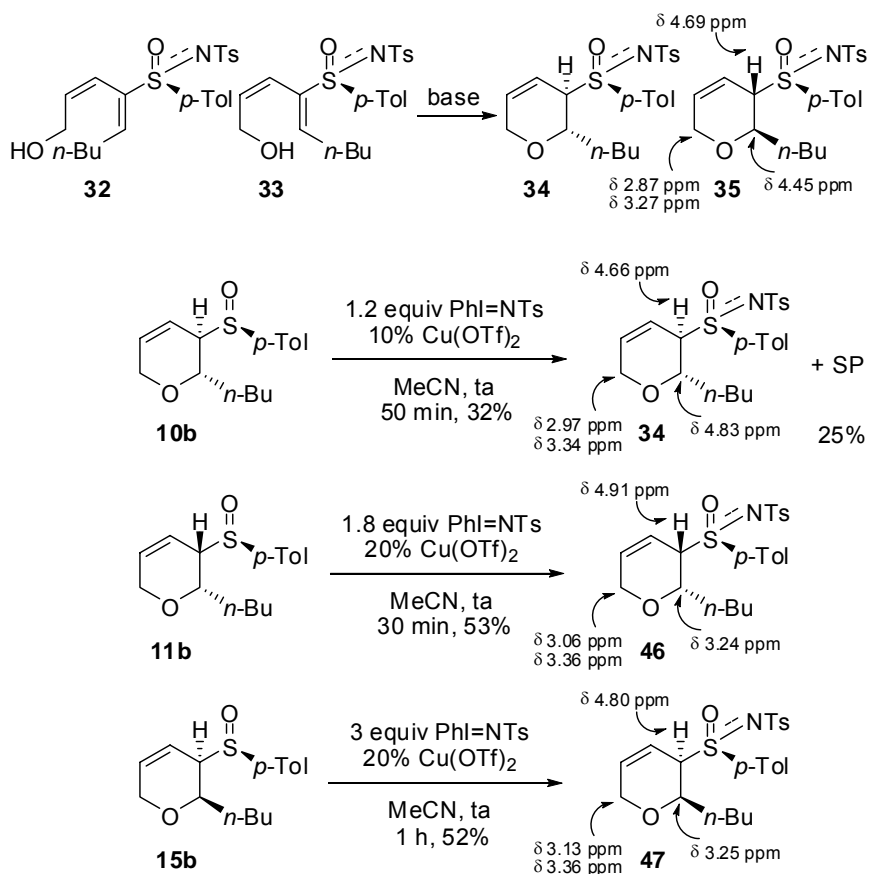
Figura 2.5



Durante el estudio del proceso de ciclación de las hidroxi dienil sulfoximinas, se esperaba en principio que al igual que ocurría con los sulfóxidos, los productos obtenidos en la ciclación provinieran del ataque del alcóxido por la misma cara del dieno y que la protonación se produjera por caras opuestas para dar los isómeros *cis* y *trans*. Los experimentos NOESY sobre **34** y **35** no resultaron concluyentes, por lo que para confirmar la estereoquímica asignada a las alil sulfoximinas se llevó a cabo la iminación de los sulfinil dihidropiranos análogos (Esquema 2.36).⁸¹ La iminación de **10b** condujo al producto 2,3-*trans* **34** que coincidía con el producto minoritario de la reacción de ciclación de **33**. En principio se esperaba obtener **35** de la iminación del isómero **11b** y sorprendentemente se obtuvo un nuevo isómero 2,3-*cis* **46**. De la misma manera la iminación de **15b** condujo a **47**, que de nuevo presentaba propiedades espectroscópicas diferentes respecto a **35**. Por tanto se dedujo que la única posibilidad era que la estereoquímica absoluta de **35** fuera 2,3-*trans* diastereomérica respecto a **34**. Los patrones de desplazamiento químico encontrados para **46** y **47** eran similares, de acuerdo con su configuración relativa *cis*, enantiómeros excepto por la quiralidad del azufre.

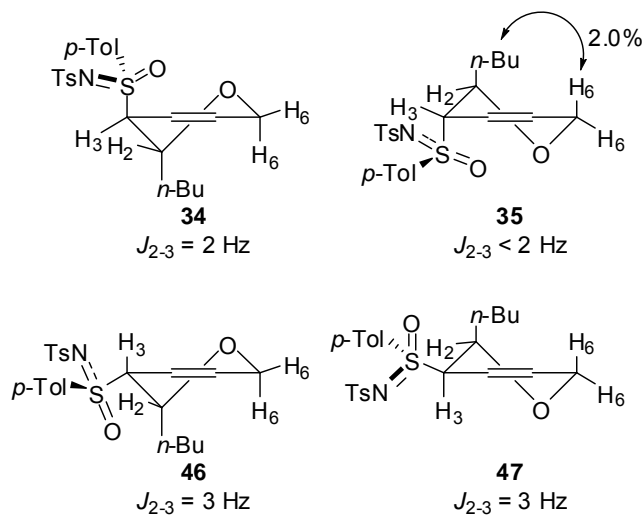
⁸¹ Los sulfóxidos alílicos podían resultar sustratos inestables, por lo que se examinó el comportamiento de **10b** en presencia de cada uno de los reactivos de iminación por separado, sin observarse epimerización o diastereomerización en el átomo de azufre.

Esquema 2.36



En el caso de los sustratos 2,3-*cis* para H-2 se observó un apantallamiento considerable en contraste con los valores obtenidos en el caso de los isómeros *trans* **34** y **35**.

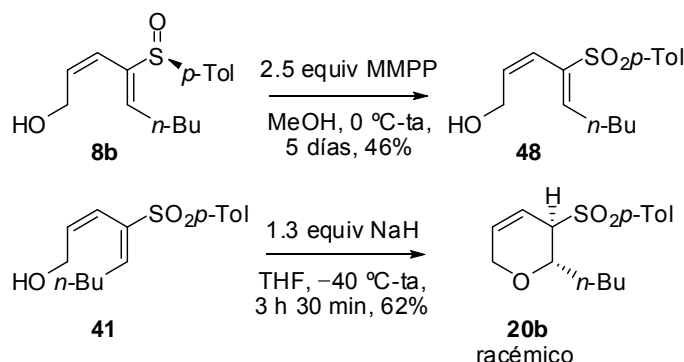
Figura 2.6



Las constantes de acoplamiento junto con los datos obtenidos en los experimentos NOESY-1D, permitieron proponer de forma tentativa las conformaciones preferidas para cada uno de los isómeros (Figura 2.6).

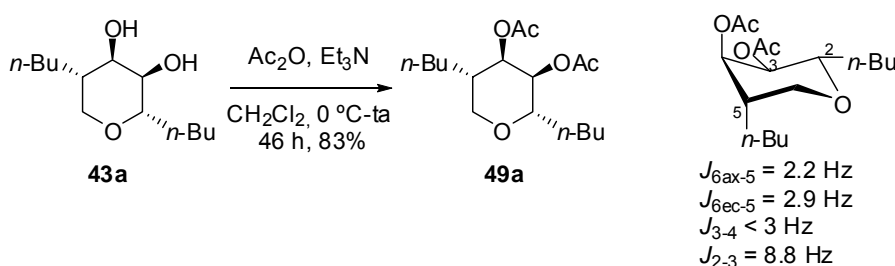
La estereoquímica del sulfinil dieno **41**, obtenido en las reacciones S_N2' sobre alil sulfonas, se confirmó por comparación con el sulfinil dieno *Z,Z*-**48**, generado por oxidación (MMPP) del dienil sulfóxido conocido **8b** (Esquema 2.37). Se examinó la ciclación del dieno **41** con NaH para obtener la sulfona 2,3-*trans* **20b** racémica como único isómero. Cabe destacar que tanto la dienil sulfona **41** como la dienil sulfoximina **32** dan productos de ciclación de estereoquímica 2,3-*trans*, aunque con distintas selectividades; esto contrasta con el dienil sulfóxido *Z,E* **9b** que genera principalmente dihidropiranos 2,3-*cis*.

Esquema 2.37



La asignación estereoquímica del diol **43a** se confirmó por análisis de las constantes de acoplamiento (^1H RMN) del diacetato **49a** (Esquema 2.38), generado por acetilación de **43a**, en el que H-2 y H-3 ($J_{2-3} = 8.8 \text{ Hz}$) presentaban una disposición diaxial y H-3 y H-4 ($J_{3-4} < 3 \text{ Hz}$) axial-ecuatorial.

Esquema 2.38



2.8. CONCLUSIONES.

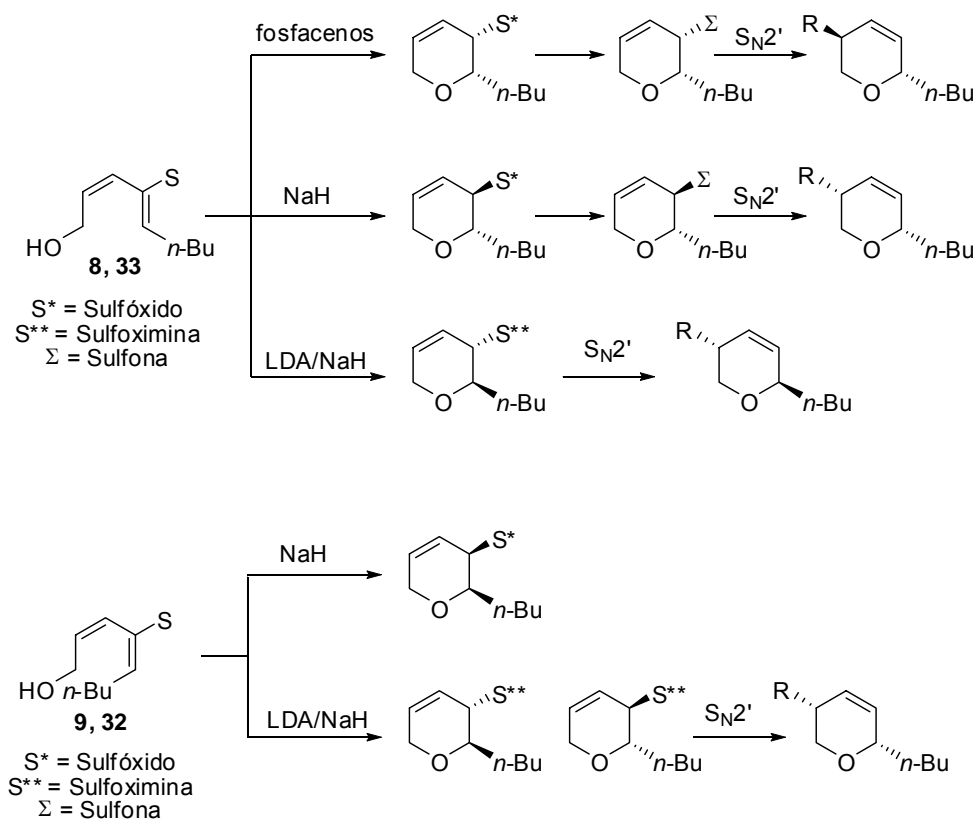
En este capítulo se ha continuado con el estudio iniciado en nuestro grupo dirigido a la síntesis estereoselectiva de 3-sulfinil dihidropiranos a partir de hidroxí sulfinil dienos. Se han explorado nuevas condiciones empleando fosfacenos para la ciclación en medio básico obteniendo nuevos diastereoisómeros de configuración relativa 2,3-*cis* a partir de dienos *Z,Z*.

Se ha extendido la metodología a sustratos de mayor tamaño dando lugar a la formación estereoselectiva de ciclos de 7 miembros de tipo oxepina.

De la misma manera se ha estudiado la secuencia para las sulfoximinas análogas, preparadas por iminación del alquínil sulfóxido o dienil sulfóxido correspondientes. La ciclación en medio básico de dienil sulfoximinas, ha conducido a resultados complementarios a los obtenidos con los sulfóxidos, dando lugar a partir de dienos *Z,Z*, mayoritariamente al derivado 2,3-*trans* de configuración opuesta en los centros 2 y 3 respecto al obtenido desde el sulfinil dieno equivalente.

Por otra parte se ha explorado el proceso de desplazamiento S_N2' con organocupratos sobre alil sulfonas obtenidas por oxidación de los correspondientes sulfóxidos, y sobre alil sulfoximinas, obteniéndose resultados análogos para ambas funcionalidades. Las sulfonas y sulfoximinas *trans* de configuración 2*S*,3*R* dieron lugar a productos de desplazamiento de configuración relativa 3,6-*cis*. En general se obtuvieron resultados más reproducibles empleando cupratos derivados de reactivos de Grignard, y los productos mayoritarios resultaron del ataque *anti* sobre la posición γ del derivado alílico. Sobre los dihidropiranos resultantes del desplazamiento se realizaron estudios preliminares de reactividad en procesos de dihidroxilación y epoxidación. Estas transformaciones abrirían nuevas posibilidades de aplicaciones sintéticas para las dihidropiranol sulfonas y sulfoximinas alílicas aprovechando su reactividad en procesos S_N2' .

Esquema 2.39



2.9 PARTE EXPERIMENTAL.

2.9.1. MATERIALES Y MÉTODOS.

Los materiales y métodos que se exponen a continuación, son comunes a todos los capítulos de la memoria, por lo que solamente se recogen en éste.

A. Condiciones de reacción, disolventes y reactivos.

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón. Los disolventes y los reactivos fueron manipulados mediante el uso de jeringas, empleando técnicas estándar, y a través de un septum de caucho. Los disolventes utilizados se purificaron por destilación:⁸² hexano, tolueno, CH₃CN y CH₂Cl₂, sobre hidruro cálcico; y Et₂O y THF sobre sodio y benzofenona. La DMF se agitó durante 1 día a temperatura ambiente sobre CaH₂, se filtró y se destiló a presión reducida recogiendo sobre tamiz de 4 Å. La acetona se destiló sobre KMnO₄, se agitó durante una noche con drierita (CaSO₄ anhidro), se filtró y se destiló de nuevo recogiendo sobre tamiz de 4 Å. En los últimos años se emplearon disolventes filtrados por SPS (tolueno, THF, DMF, CH₂Cl₂ y CH₃CN). El volumen de los disolventes utilizados, así como el de las disoluciones empleadas en el aislamiento de los productos, está referido a mmol de sustrato de partida. El porcentaje indicado en las mezclas de disolventes se refiere al primer componente de las mismas. La estequiometría empleada en cada tipo de reacción se indica en el procedimiento general, excepto en ciertos casos en los que se especifica en su correspondiente apartado, por ser distinta.

El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (CCF) hasta desaparición del producto de partida pinchando directamente de la mezcla de reacción o bien tomando alícuotas cuando fue necesario.

Los reactivos utilizados provienen de las casas comerciales Aldrich, Acros, Fluka, Panreac, Merck o Scharlau. Et₃N, ⁱPr₂NH y DBU se destilaron sobre CaH₂. El *n*-BuLi (disolución en hexano) fue valorado por reacción con un ligero exceso de 3,4-dimetoxibenzaldehído en THF (0 °C) e integración del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción antes de ser utilizado. El NaH y el KH (en aceite mineral) fueron lavados con hexano varias veces y almacenados en el desecador. El hidruro de tributilestaño se sintetizó en el laboratorio,⁸³ se destiló a vacío antes de ser utilizado y se almacenó en la nevera en un matraz previamente tratado con una disolución de KOH en EtOH, lavado después con H₂O abundantemente y secado en la estufa.

B. Técnicas generales

Procedimientos cromatográficos: La purificación de los crudos de reacción se realizó

⁸² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; 3^a ed.; Pergamon Press: Oxford, 1988.

⁸³ Hayashi, K.; Iyoda, J.; Shiihara, I. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 81-94.

por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice Merck 230-400 mesh con gradientes de disolventes destilados. La purificación de los compuestos que resultaron ser más inestables frente a gel de sílice se llevó a cabo utilizando gel previamente tratada con Et_3N disuelta en el eluyente empleado para compactar dicha gel en la columna (1 mL Et_3N /100 mL eluyente). Las cromatografías en capa fina se realizaron en placas de gel de sílice Merck (Kieselgel 60F-254). El revelado de las placas se llevó a cabo con vapores de I_2 , disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol, KMnO_4 al 15% en agua con 5% de NaOH y 10% de K_2CO_3 , y visor de luz UV (254 nm).

Infrarrojo (IR): Los espectros de infrarrojo se registraron en los espectrofotómetros de Perkin-Elmer modelo 681 y Perkin-Elmer modelo Spectrum One utilizando pastilla de KBr o bien entre cristales formando una película.

Resonancia magnética nuclear (RMN): Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C (completamente desacoplados) se realizaron en los siguientes aparatos: Varian-Gemini-200 (200 y 50 MHz), Varian INOVA-300 (300 y 75 MHz), Varian INOVA 400 (400 y 100 MHz), Varian-Mercury 400 (400 y 100 MHz), Varian UNITY 500 (500 y 125 MHz) y Brüker Avance-300 (300 y 75 MHz) en cloroformo- d , si no se indica lo contrario, generalmente a 30 °C. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en ppm, utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente (CDCl_3 , 7.24 ppm y 77.0 ppm; CD_3OD , 4.78 ppm y 49.1 ppm; C_6D_6 , 7.15 ppm y 128.0 ppm para ^1H y ^{13}C respectivamente). Para la descripción de los espectros de protón se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), ap (aparente), a (ancho). Los experimentos bidimensionales (HSQC, HMBC y COSY) se realizaron en los aparatos Varian INOVA 400, Varian UNITY 500 y Brüker Avance-300.

Puntos de fusión (pf): Los puntos de fusión se midieron en un microscopio Kofler marca Reichert y están sin corregir.

Rotaciones específicas ($[\alpha]_D^{20}$): Las rotaciones ópticas se midieron a 20 °C en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con una lámpara de sodio, usando cloroformo como disolvente siempre que no se indique la utilización de otro distinto.

Masas (EM): Los espectros de masas se han registrado por inyección directa de la muestra en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 1100 EMD usando las técnicas de ionización química a presión atmosférica (APCI) o ionización química por electrospray (ES), en sus modos positivos o negativos.

Análisis elemental: los análisis elementales se efectuaron en el Instituto de Química Orgánica del CSIC de Madrid, con analizador Leco modelo CHNS-932.

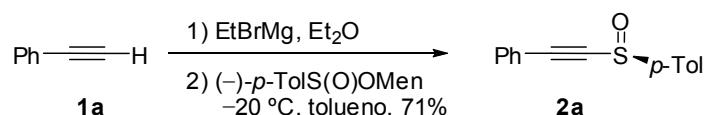
2.9.2. Síntesis de productos de partida.

La mayoría de los hidroxi sulfinil dienos empleados en el desarrollo de esta memoria ya habían sido sintetizados en el grupo siguiendo la metodología que se detalla a continuación.

2.9.3. Procedimiento general de síntesis de alquínil sulfóxidos ópticamente puros.

Un matraz de dos bocas provisto de refrigerante de reflujo, septum y agitador magnético se cargó con Mg seco (1.6 equiv) bajo atmósfera de argón y se añadió Et₂O anhidro (0.1 mL/mmol de Mg) y 5-10 gotas de EtBr. La mezcla de reacción se calentó suavemente hasta conseguir que se iniciara la formación del reactivo de Grignard. A continuación se añadió gota a gota una disolución de EtBr (1.7 equiv) en Et₂O (0.4 mL/mmol de Mg), manteniendo un reflujo moderado y, finalizada la adición, la mezcla se calentó a reflujo hasta observar la desaparición total del Mg. Sobre esta disolución de EtMgBr, a temperatura ambiente, se añadió el alquino (1.7 equiv) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El alquínil Grignard formado se adicionó (con jeringa) a una disolución fría (-20 °C) de (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (1.0 equiv) en tolueno anhidro (5 mL/mmol de sulfóxido) y se agitó a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl (3 mL/mmol de sulfóxido) y H₂O (3 mL/mmol de sulfóxido) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

2.9.3.1. Síntesis de (+)-(S)-2-Feniletinil *p*-tolil sulfóxido, **2a**.^{45b}

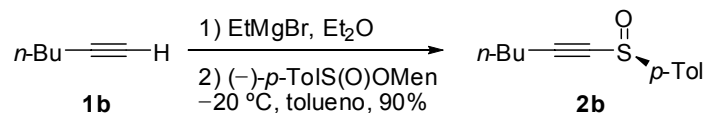


A partir de fenilacetileno **1a** (1.11 mL, 10.20 mmol) con Mg seco (233 mg, 9.60 mmol), EtBr (0.76 mL, 10.20 mmol) y (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (1.77 g, 6.00 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el alquino **2a**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a 1.03 g (4.29 mmol, 71%) de **2a** como un aceite amarillento. El alquino **2a** descompone rápidamente por lo que debe ser sintetizado y utilizado en el mismo día.

Datos de **2a**: *R*_f = 0.33 (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (200 MHz) δ 2.42 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 7.30-7.41 (m, 5 H), 7.46-7.51 (m, 2 H), 7.75 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz).

⁴⁵ (b) Louis, C.; Mill, S.; Mancuso, V.; Hootelé, C. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1347-1350.

2.9.3.2. Síntesis de (+)-(S)-1-Hexinil *p*-tolil sulfóxido, **2b**.^{45a}



A partir de 1-hexino **1b** (2.34 mL, 20.4 mmol, 1.7 equiv), con Mg seco (467 mg, 19.2 mmol, 1.6 equiv), EtBr (1.50 mL, 2.22 g, 20.4 mmol, 1.7 equiv) y (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (3.54 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el alquino **2b**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo al alquínil sulfóxido **2b** (2.4 g, 10.9 mmol, 90%) como un aceite amarillento.

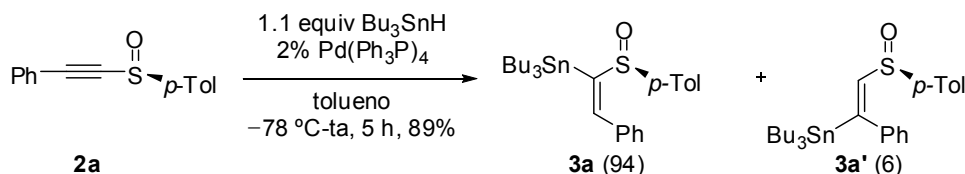
Datos de **2b**: R_f = 0.28 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 0.86 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, H-6), 1.20-1.56 (m, 4 H,), 2.38-2.45 (m, 2 H, H-3), 2.41 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 7.30 (d, 2 H, J = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.66 (d, 2 H, J = 7.9 Hz, *p*-Tol).

2.9.4. Síntesis de sulfinil vinil estannanos

2.9.4.1. Procedimiento general de síntesis de 1-sulfinil alquenil tributilestannanos.

A una disolución del alquínil sulfóxido en tolueno anhidro (6 mL/mmol de sulfóxido) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, se adicionaron 0.02 equiv de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$. La mezcla se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió una disolución de 1.1 equiv de Bu_3SnH en tolueno (1 mL/mmol sulfóxido). La mezcla se agitó con subida gradual de la temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF) y seguidamente se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes. Alternativamente, el proceso no catalizado consistió en la adición bajo argón a temperatura ambiente de una disolución de 1.1 equiv de Bu_3SnH en hexano o tolueno (3 mL/mmol de sulfóxido) sobre una disolución de alquínil sulfóxido en hexano o tolueno (5 mL/mmol de sulfóxido). La mezcla se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF) y seguidamente se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

2.9.4.2. Síntesis de (-)-(S)-[(E)-2-Fenil-1-(*p*-tolilsulfinil)vinil]tributilestannano, **3a**.⁴⁹



⁴⁵ (a) Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Uda, H. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1078-1082.

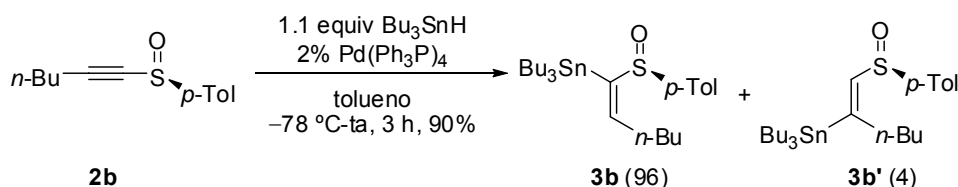
⁴⁹ Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6716-6727.

A partir del alquino **2a** (4.55 g, 18.93 mmol), con Bu₃SnH (6.52 mL, 20.82 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (437 mg, 0.38 mmol), siguiendo el procedimiento general (5 h) se obtuvo una mezcla 94:6 de los estannanos **3a** y **3a'**. La purificación cromatográfica (2-50% EtOAc-hexano) condujo a **3a** (8.25 g, 16.00 mmol, 84%) y **3a'** (488 mg, 0.95 mmol, 5%), ambos como aceites incoloros.

Datos de **3a**: $R_f = 0.45$ (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.83 (t, 9 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.86-1.00 (m, 6 H, *n*-Bu), 1.16-1.28 (m, 6 H, *n*-Bu), 1.29-1.48 (m, 6 H, *n*-Bu), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 7.16 (s, 1 H, H-2), 7.22 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.32-7.42 (m, 5 H), 7.47 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz).

Datos de (–)-(R)-[(E)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)vinil]tributilestannano, **3a'**: $R_f = 0.15$ (10% EtOAc-hexano). ¹H RMN (200 MHz) δ 0.79 (t, 9 H, $J = 7.0$ Hz, Me-*n*-Bu), 0.86-0.92 (m, 6 H, *n*-Bu), 1.10-1.46 (m, 12 H, *n*-Bu), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 6.43 (s, 1 H, H-2), 7.06 (m, 2 H), 7.22-7.42 (m, 7 H).

2.9.4.3. Síntesis de (–)-(S)-[(E)-1-(*p*-Tolilsulfinil)hex-1-enil]tributilestannano, **3b**.^{44b}



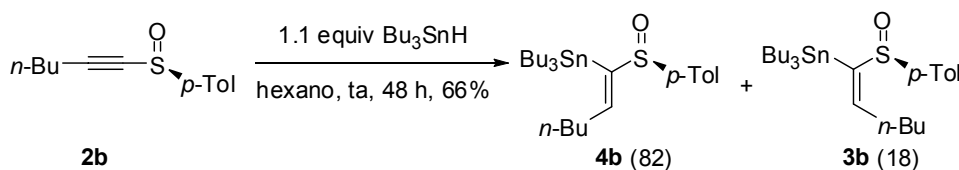
A partir del alquino **2b** (1.23 g, 5.58 mmol), con Bu₃SnH (1.1 equiv, 1.7 mL, 6.14 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0.02 equiv, 127 mg, 0.11 mmol), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo una mezcla 96:4 de los estannanos **3b** y **3b'**. La purificación cromatográfica (2-50% EtOAc-hexano) condujo a **3b** (2.56 g, 5.0 mmol, 90%) y **3b'** (120 mg, 0.23 mmol, 4%) ambos como aceites incoloros.

Datos de **3b**: $R_f = 0.32$ (10% EtOAc-hexano). ¹H RMN (200 MHz) δ 0.78-0.95 (m, 15 H), 0.92 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.94-1.46 (m, 16 H), 2.36 (m, 1 H, H-3), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.68 (m, 1 H, H-3), 6.16 (dd, 1 H, $J = 8.6, 5.7$ Hz, H-2), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.39 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol).

Datos de (–)-(R)-[(E)-1-(*p*-tolilsulfinil)hex-1-en-2-il]tributilestannano **3b'**: ¹H RMN (300 MHz) δ 0.81-1.05 (m, 18 H), 1.17-1.52 (m, 16 H), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.74 (m, 2 H), 6.15 (t, 1 H, $J = 1.1$ Hz, H-1), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.46 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol).

⁴⁴ (b) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

2.9.4.4. Síntesis de (+)-(S)-[(Z)-1-(p-Tolilsulfinil)hex-1-enil]tributilestannano, **4b**.^{44b}



A partir del alquino **2b** (573 mg, 2.6 mmol), con Bu_3SnH (1.1 equiv, 0.77 mL, 2.86 mmol), siguiendo el procedimiento general (48 h), se obtuvo una mezcla 82:18 de los estannanos **4b** y **3b**. La purificación cromatográfica (2-15% EtOAc-hexano) del crudo condujo a **4b** (1.01 g, 2.14 mmol, 66%) y **3b** (145 mg, 0.28 mmol, 11%) como aceites amarillentos.

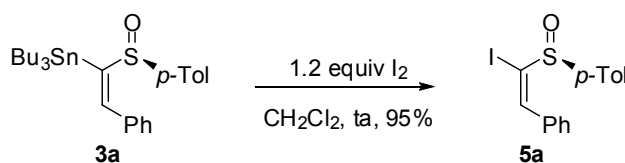
Datos de **4b**: R_f = 0.17 (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.70-1.00 (m, 15 H), 0.94 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, H-6), 1.16-1.53 (m, 16 H), 2.26 (q ap, 2 H, J = 7.3 Hz, H-3), 2.38 (s, 3 H, Me- $p\text{-Tol}$), 7.14 (t, 1 H, J = 7.4 Hz, H-2), 7.24 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, $p\text{-Tol}$), 7.43 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, $p\text{-Tol}$).

2.9.5. Síntesis de yodo vinil sulfóxidos

2.9.5.1. Procedimiento general de síntesis de 1-yodo-1-sulfinil alquenos.

A una disolución de 1.0 equiv del correspondiente estannano en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL/mmol de sulfóxido) a temperatura ambiente y bajo argón, se adicionó una disolución de 1.2 equiv de I_2 en CH_2Cl_2 (6 mL/mmol de sulfóxido). La mezcla se agitó a esta temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF), se hidrolizó con una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2 mL/mmol, 1 M) y se diluyó con EtOAc (en el caso de sustratos siliados, se adicionó K_2CO_3 sólido (1 g/mmol) para evitar la desprotección). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla de eluyentes adecuada.

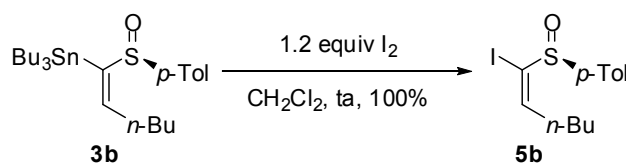
2.9.5.2. Síntesis de (-)-(S)-(E)-2-Fenil-1-(p-tolilsulfinil)-1-yodoeteno, **5a**.^{44b}



A partir del estannano **3a** (1.31 g, 2.47 mmol) y yodo (751 mg, 2.96 mmol), siguiendo el procedimiento general (2 h), se obtuvo el yoduro **5a**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc) condujo a **5a** (863 g, 2.34 mmol, 95%) como un sólido blanco que se recrystalizó en EtOAc-hexano.

Datos de **5a**: R_f = 0.40 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 7.27 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.35-7.44 (m, 5 H), 7.48-7.53 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H, H-1).

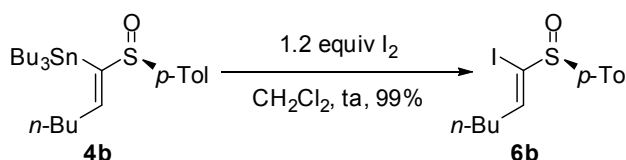
2.9.5.3. Síntesis de (-)-(S)-(E)-1-(*p*-Tolilsulfinil)-1-yodohex-1-eno, **5b**.^{44b}



A partir del estannano **3b** (2.78 g, 5.43 mmol) y yodo (1.65 g, 6.52 mmol), siguiendo el procedimiento general (2 h 45 min) se obtuvo el yoduro **5b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **5b** (1.88 g, 5.40 mmol, 100%) como un aceite amarillo.

Datos de **5b**: R_f = 0.35 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 0.96 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H-6), 1.36-1.58 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 2.57 (dq, 1 H, J = 14.6, 7.1 Hz, H-3), 2.79 (ddt, 1 H, J = 14.6, 8.7, 7.1 Hz, H-3), 6.86 (dd, 1 H, J = 8.7, 7.1 Hz, H-2), 7.29 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.43 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, *p*-Tol).

2.9.5.4. Síntesis de (+)-(S)-(Z)-1-(*p*-Tolilsulfinil)-1-yodohex-1-eno, **6b**.^{44b}



A partir del estannano **4b** (1.36 g, 2.65 mmol) y yodo (807 mg, 3.18 mmol), siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min) se obtuvo el yoduro **6b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **6b** (920 mg, 2.64 mmol, 99%) como un aceite amarillo.

Datos de **6b**: R_f = 0.25 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 0.91 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H-6), 1.37 (m, 2 H), 1.44-1.52 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H, H-3), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*Tol), 7.05 (t, 1 H, J = 7.1 Hz, H-2), 7.27 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.47 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, *p*-Tol).

2.9.6. Procedimiento general de síntesis de (Z)-hidroxivinilestannanos.

Método I.^{48b} *Preparación de Bu₂Sn(OTf)H*: El estannano se preparó a partir de la reacción entre Bu₂SnH₂ y TfOH. A 0 °C se añadió gota a gota 1.0 equiv de ácido trifílico a una cantidad equimolar de Bu₂SnH₂. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 horas, comprobando por $^1\text{H RMN}$ la formación cuantitativa del producto.

Síntesis de hidroxivinilestannanos: A una disolución de 1.0 equiv de alquínol en hexano (2 mL/mmol alquínol) se adicionó 1.1 equiv de Bu₂Sn(OTf)H a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. A continuación se enfrió a 0 °C, se diluyó con Et₂O (2 mL/mmol alquínol) y se

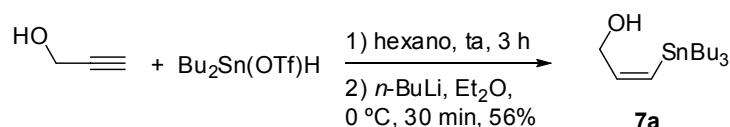
⁴⁸ (b) Miura, K.; Wang, D.; Matsumoto, Y.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 503-505.

añadieron 2.5 equiv de *n*-BuLi. Tras 30 min la mezcla de reacción se hidrolizó con una mezcla [1:1] de disolución saturada de NH₄Cl y H₂O (2 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 5 mL/mmol) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla de eluyentes adecuada.

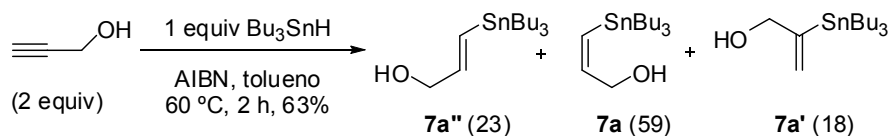
Método II:^{48a} A una disolución de 2.0 equiv de alquínol en tolueno anhidro (0.5 mL/mmol alquínol) se adicionó 0.01 equiv de AIBN. Se calentó la mezcla a 60 °C y se adicionó una disolución de 1.0 equiv de Bu₃SnH y 0.04 equiv de AIBN en tolueno anhidro (0.5 mL/mmol de Bu₃SnH). La mezcla se agitó 2 h a 60 °C y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla de eluyentes adecuada.

Método III:^{48c} A una disolución de 0.55 equiv de Bu₂SnCl₂ y 1 equiv de LiCl en THF (2 mL/mmol de alquínol) a 0 °C, se adicionó 0.55 equiv de Bu₂SnH₂ y se agitó 10 min a 0 °C. Se adicionó 1 equiv de alquínol y tras 5 min se dejó a temperatura ambiente y se agitó 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó 2.6 equiv de disolución *n*-BuMgBr 1M en Et₂O [preparado a partir de Mg (2.6 equiv) y *n*-BuBr (2.8 equiv)], agitando durante 20 min. La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (2 mL/mmol) y H₂O (2 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 3 mL/mmol) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla de eluyentes adecuada.

2.9.6.1. Síntesis de (Z)-3-(Tributilestannil)-2-propen-1-ol, **7a**.^{48b}



A partir de alcohol propargílico (0.10 mL, 1.77 mmol), Bu₂Sn(OTf)H (1.1 equiv, 747 mg, 1.95 mmol) y *n*-BuLi (2.5 equiv, 3.8 mL, 4.43 mmol), siguiendo el procedimiento general (Método I, 30 min) se obtuvo el estannano **7a**. La purificación cromatográfica (5-20% Et₂O-hexano) condujo a **7a** (343 mg, 0.99 mmol, 56%) como un aceite incoloro.

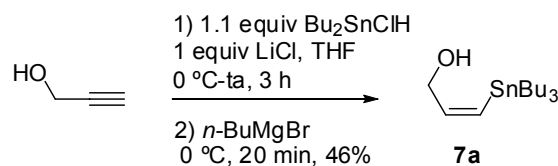


A partir de alcohol propargílico (5.8 mL, 100 mmol), Bu₃SnH (1.0 equiv, 13.4 mL, 50 mmol) y AIBN (0.05 equiv, 410 mg, 2.5 mmol), siguiendo el procedimiento general (Método II, 2 h) se obtuvo una mezcla 59:23:18 de estannanos **7a**, **7a''** y **7a'**. La purificación cromatográfica

⁴⁸ (a) Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851-3854.

⁴⁸ (c) Miura, K.; Wang, D.; Hosomi, A. *Synlett* **2005**, 406-410.

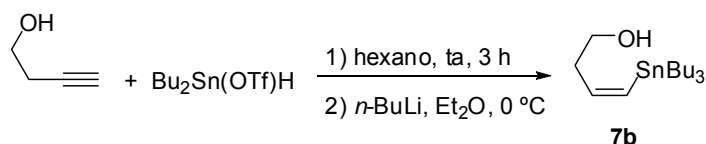
(2-10% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla 76:24 de **7a** y **7a'** (7.58 g, 21.8 mmol, 44%) y una mezcla 75:21:4 de **7a''**, **7a** y **7a'** (3.41 g, 9.82 mmol, 19%) como aceite incoloro.



A partir de alcohol propargílico (0.17 mL, 3 mmol), Bu_2SnCl_2 (0.55 equiv, 501 mg, 1.65 mmol), LiCl (1 equiv, 127 mg, 3 mmol), Bu_2SnH_2 (0.55 equiv, 388 mg, 1.65 mmol) y $n\text{-BuMgBr}$ [preparado a partir de Mg (190 mg, 7.8 mmol, 2.6 equiv) y $n\text{-BuBr}$ (0.91 mL, 8.4 mmol, 2.8 equiv)], siguiendo el procedimiento general (Método III) se obtuvo el estannano **7a**. La purificación cromatográfica (5-20% Et_2O -hexano) condujo a **7a** (475 mg, 1.368 mmol, 46%) como un aceite incoloro.

Datos de **7a**: $R_f = 0.20$ (10% EtOAc-hexano). ^1H RMN (200 MHz) δ 0.63-1.04 (m, 15 H), 1.19-1.64 (m, 13 H), 4.07-4.16 (m, 2 H, H-1), 6.08 (d, 1 H, $J = 12.8$ Hz, H-2), 6.69 (dt, 1 H, $J = 12.8, 5.9$ Hz, H-3).

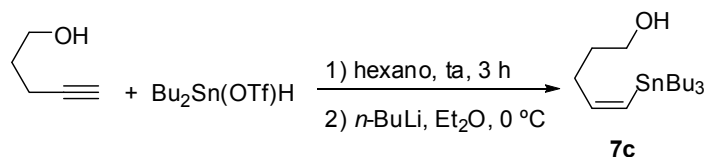
2.9.6.2. Síntesis de (Z)-4-(Tributylestannil)-3-buten-1-ol, **7b**.^{48b}



A partir de 3-buten-1-ol (0.14 mL, 1.77 mmol), $\text{Bu}_2\text{Sn(OTf)H}$ (1.1 equiv, 747 mg, 1.95 mmol) y $n\text{-BuLi}$ (2.5 equiv, 3.8 mL, 4.43 mmol), siguiendo el procedimiento general (Método I, 30 min), se obtuvo el estannano **7b**. La purificación cromatográfica (5-20% Et_2O -hexano) condujo a **7b** (281 mg, 0.77 mmol, 44%) como un aceite incoloro.

Datos de **7b**: $R_f = 0.16$ (20% Et_2O -hexano). ^1H RMN (200 MHz) δ 0.80-1.02 (m, 15 H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz), 1.23-1.57 (m, 13 H), 2.26-2.33 (m, 2 H), 3.66 (q ap, 2 H, $J = 6.2$ Hz, H-2), 5.98 (dt, 1 H, $J = 12.2, 1.2$ Hz, H-3), 6.49 (dt, 1 H, $J = 12.7, 7.1$ Hz, H-4).

2.9.6.3. Síntesis de (Z)-5-(Tributylestannil)-4-penten-1-ol, **7c**.^{48b}



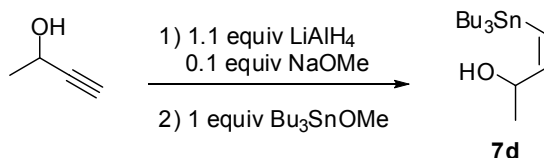
A partir de 4-penten-1-ol (0.22 mL, 2.36 mmol), $\text{Bu}_2\text{Sn(OTf)H}$ (1.1 equiv, 996 mg, 2.6 mmol) y $n\text{-BuLi}$ (2.5 equiv, 5.0 mL, 5.9 mmol), siguiendo el procedimiento general (Método I, 30 min), se obtuvo el estannano **7c**. La purificación cromatográfica (5-20% Et_2O -hexano) condujo a **7c** (618 mg, 1.65 mmol, 70%) como un aceite incoloro.

Datos de **7c**: $R_f = 0.21$ (20% Et₂O-hexano). ¹H RMN (200 MHz) δ 0.79-1.02 (m, 15 H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz), 1.23-1.59 (m, 13 H), 1.62-1.73 (m, 2 H), 2.05-2.18 (m, 2 H), 3.67 (q ap, 2 H, $J = 6.6$ Hz, H-3), 5.83 (dt, 1 H, $J = 12.4, 1.0$ Hz, H-4), 6.53 (dt, 1 H, $J = 12.4, 6.9$ Hz, H-5).

2.9.7. Procedimiento general de síntesis de (Z)-Tributilestannilprop-2-en-1-oles.⁴⁶

Sobre una disolución 1 M de LiAlH₄ (1.1 equiv) en THF anhidro (previamente agitada 1 h a ta), a temperatura ambiente, se añadieron 0.095 equiv de NaOMe. La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente una disolución de 1 equiv del correspondiente alquino en THF (1 mL/mmol de alquino). La mezcla se agitó con subida gradual de temperatura hasta temperatura ambiente y se mantuvo 16 h más a esta temperatura o a 4 °C, dependiendo del sustrato. Seguidamente se adicionaron 2.5 equiv de EtOAc (previamente destilado sobre P₂O₅) a 0 °C y se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. De nuevo la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió 1 equiv de Bu₃SnOMe y se dejó en la nevera durante 2 días. Después de este tiempo se adicionó MeOH (1 mL/mmol de alquino), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la mezcla se vertió sobre agua (25 mL/mmol de alquino). Se añadió Et₂O y la disolución resultante se filtró por celita. Se separaron las fases, la acuosa se extrajo con Et₂O (5 mL/mmol, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (desactivada con 2% de Et₃N) utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

2.9.7.1. Síntesis de (±)-(Z)-4-(Tributilestannil)but-3-en-2-ol, **7d**.

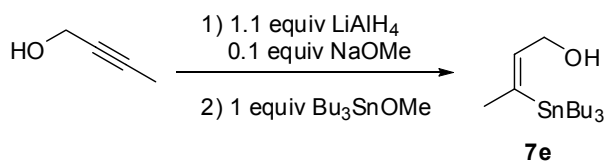


A partir de 3-buten-2-ol (0.30 mL, 4 mmol) con LiAlH₄ (154 mg, 4.4 mmol), NaOMe (21 mg, 0.38 mmol), EtOAc (0.8 mL, 8.2 mmol) y Bu₃SnOMe (1.19 mL, 4 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el estannano **7d**. La purificación cromatográfica (2-5% EtOAc-hexano) condujo a **7d** (652 mg, 1.8 mmol, 45%) como un aceite incoloro.

Datos de **7d**: $R_f = 0.22$ (5% EtOAc-hexano). ¹H RMN (200 MHz) δ 0.87 (t, 9 H, $J = 7.1$ Hz), 1.25 (d, 3 H, $J = 3.2$ Hz, Me-1), 1.22-1.60 (m, 19 H), 4.09 (dq, 1 H, $J = 6.7, 2.7$ Hz, H-1), 5.93 (dd, 1 H, $J = 12.7, 1.0$ Hz, H-3), 6.50 (dd, 1 H, $J = 12.7, 7.3$ Hz, H-2).

⁴⁶ Havránek, M.; Dvůrák, D. *Synthesis* **1998**, 1264-1268.

2.9.7.2. Síntesis de (Z)-3-(Tributilestannil)but-2-en-1-ol, **7e**.



A partir de 2-buten-1-ol (0.31 mL, 4 mmol) con LiAlH_4 (154 mg, 4.4 mmol), NaOMe (21 mg, 0.38 mmol), EtOAc (0.8 mL, 8.2 mmol) y Bu_3SnOMe (1.19 mL, 4 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el estannano **7e**. La purificación cromatográfica (2-5% EtOAc-hexano) condujo a **7e** (471 mg, 1.3 mmol, 33%) como un aceite incoloro.

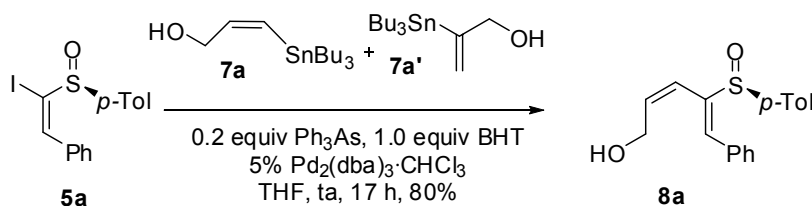
Datos de **7e**: R_f = 0.29 (15% EtOAc-hexano). ^1H RMN (200 MHz) δ 0.87 (t, 9 H, J = 7.1 Hz), 1.05-1.54 (m, 19 H), 1.93 (d, 3 H, J = 1.5 Hz, Me-3), 4.00 (t, 2 H, J = 6.0 Hz, H-1), 6.25 (ddt, 1 H, J = 6.8, 3.3, 1.6 Hz, H-2).

2.9.8. Síntesis de hidroxi sulfinil dienos.⁴⁹

2.9.8.1. Procedimiento general de síntesis de hidroxi 4-sulfinil butadienos.

A una disolución de yoduro en THF anhidro (10 mL/mmol de sulfóxido), a temperatura ambiente, se adicionaron 1.0 equiv de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol (BHT), 0.2 equiv de Ph_3As y 1.2-1.5 equiv del correspondiente estannano. Se borboteó argón en la disolución durante 10 min y seguidamente se añadieron 0.05-0.10 equiv de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$. El sistema se cerró con un septum y se agitó bajo atmosfera de argón hasta observar la desaparición del yoduro de partida. Finalizada la reacción se eliminó el disolvente a vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes. Generalmente la desactivación de la gel de sílice con 1-2% de Et_3N resultó en la obtención de productos menos coloreados.

2.9.8.2. Síntesis de (-)-(S)-2-(Z)-4-(Z)-5-Fenil-4-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-ol, **8a**.



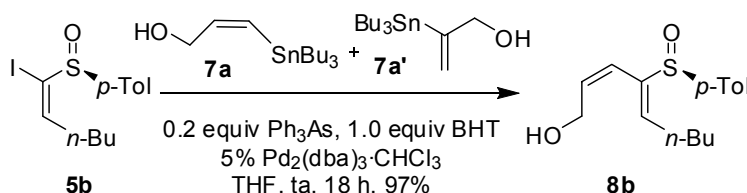
A partir del yoduro **5a** (409 mg, 1.11 mmol, 1.0 equiv), con una mezcla 71:29 de (Z)-3-(tributylestannil)prop-2-en-1-ol, **7a** y 2-(tributylestannil)prop-2-en-1-ol, **7a'** (657 mg, 1.34 mmol, 1.2 equiv de **7a**), BHT (245 mg, 1.11 mmol, 1.0 equiv), Ph_3As (67 mg, 0.22 mmol, 0.2 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (57 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (17 h), se

⁴⁹ Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6716-6727.

obtuvo exclusivamente el dieno **8a**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a 264 mg (0.885 mmol, 80%) de **8a** como un sólido marrón pálido que se recrystalizó en EtOAc-hexano.

Datos de **8a**: R_f = 0.14 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.67 (s ancho, 1 H, OH), 3.97 (dddd, 1 H, J = 12.7, 8.3, 6.1, 0.7 Hz, H-1), 4.18 (dddd, 1 H, J = 12.7, 8.1, 4.7, 1.2 Hz, H-1), 5.76 (ddd, 1 H, J = 11.2, 2.8, 1.1 Hz, H-3), 6.12 (ddd, 1 H, J = 11.2, 8.3, 6.1 Hz, H-2), 6.98 (d, 1 H, J = 1.5 Hz, H-5), 7.26 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.36-7.46 (m, 5 H), 7.52-7.57 (m, 2 H).

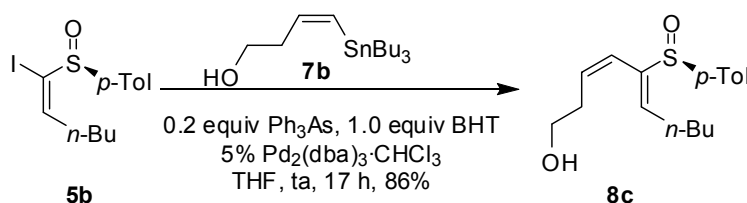
2.9.8.3. Síntesis de (-)-(R)-2-(Z)-4-(Z)-4-(*p*-Tolilsulfinil)nona-2,4-dien-1-ol, **8b**.



A partir del yoduro **5b** (986 mg, 2.83 mmol), con una mezcla 72:28 de **7a** y **7a'**, (1.2 equiv, 1.64 g, 3.40 mmol de **7a**), BHT (624 mg, 2.83 mmol), Ph_3As (175 mg, 0.57 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (151 mg, 0.14 mmol), siguiendo el procedimiento general (18 h), se obtuvo exclusivamente el dieno **8b**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **8b** (768 mg, 2.76 mmol, 97%) como un aceite incoloro.

Datos de **8b**: R_f = 0.20 (75% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 0.97 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-*n*-Bu), 1.24-1.64 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.40-2.79 (m, 2 H, H-6), 3.02 (s ancho, 1 H, OH), 3.83 (dd, 1 H, J = 12.6, 6.0 Hz, H-1), 4.05 (ddd, 1 H, J = 12.5, 8.2, 1.1 Hz, H-1), 5.60 (dd, 1 H, J = 11.2, 1.0 Hz, H-3), 5.92-6.11 (m, 2 H, H-2, H-5), 7.26 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.38 (d, 2 H, J = 8.3 Hz).

2.9.8.4. Síntesis de (-)-(R)-3-(Z)-5-(Z)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-3,5-dien-1-ol, **8c**.

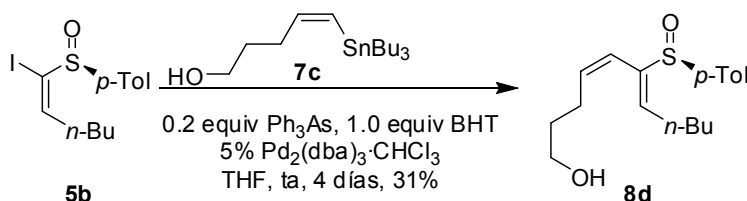


A partir del yoduro **5b** (130 mg, 0.373 mmol), del estannano **7b** (1.3 equiv, 175 mg, 0.485 mmol), BHT (82 mg, 0.373 mmol), Ph_3As (23 mg, 0.075 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (20 mg, 0.019 mmol), siguiendo el procedimiento general (17 h), se obtuvo exclusivamente el dieno **8c**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **8c** (94 mg, 0.321 mmol, 86%) como un aceite anaranjado.

Datos de **8c**: R_f = 0.11 (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -12.5 (c = 0.40). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.95 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, Me-*n*-Bu), 1.36-1.61 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.08-2.16 (m, 1 H, H-7),

2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.38-2.48 (m, 1 H, H-7), 2.56 (m, 1 H, H-2), 2.74 (m, 1 H, H-2), 2.92 (s ancho, 1 H, OH), 3.60 (quint, 1 H, $J = 5.2$ Hz, H-1), 3.52 (td, 1 H, $J = 9.8, 4.5$ Hz, H-1), 5.62 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, H-4), 5.76 (ddd, 1 H, $J = 11.2, 9.1, 5.8$ Hz, H-3), 5.99 (td, 1 H, $J = 8.5, 1.3$ Hz, H-6), 7.24 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, *p*-Tol), 7.38 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol). **^{13}C RMN (75 MHz), HSQC** δ 13.8 (Me), 21.3 (Me-*p*-Tol), 22.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 31.6 (2 CH_2), 61.1 (C-1), 121.6 (C-4), 124.2 (2 C), 129.6 (2 C), 136.1 (C-3), 138.6 (C-5), 140.7, 140.8, 141.1 (C-6). **IR** (película): 3429, 2956, 2927, 2869, 1627, 1464, 1082, 1045, 808 cm^{-1} . **EM** (ES): 315 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 293 $[\text{M}+1]^+$.

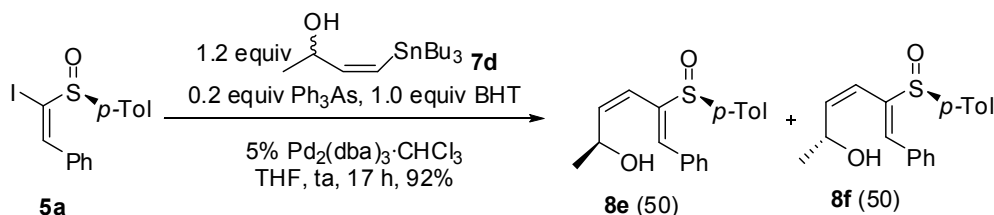
2.9.8.5. Síntesis de 4-(*Z*)-6-(*Z*)-(p-Tolilsulfinil)undeca-4,6-dien-1-ol, **8d**.



A partir del yoduro **5b** (204 mg, 0.586 mmol), del estannano **7c** (1.4 equiv, 307 mg, 0.818 mmol), BHT (129 mg, 0.586 mmol), Ph_3As (36 mg, 0.117 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (30 mg, 0.029 mmol), siguiendo el procedimiento general (4 días), se obtuvo el dieno **8d**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **8d** (56 mg, 0.183 mmol, 31%) como un aceite anaranjado y a 182 mg de una mezcla [62:38] de estannano (113 mg, 0.30 mmol, 51%) y de yoduro de partida (70 mg, 0.20 mmol, 48%).

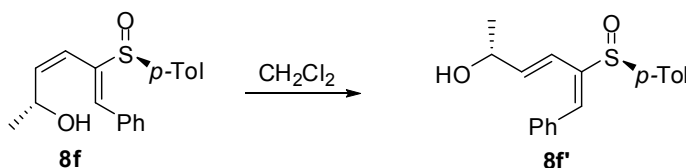
Datos de **8d**: $R_f = 0.13$ (50% EtOAc-hexano). **^1H RMN (300 MHz)** δ 0.96 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.25-1.59 (m, 6 H, *n*-Bu, H-2), 1.97 (dtd, 1 H, $J = 14.4, 5.6, 2.0$ Hz, H-8), 2.35 (m, 1 H, H-8), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.59 (dtd, 1 H, $J = 14.9, 7.5, 1.2$ Hz, H-3), 2.75 (dt, 2 H, $J = 15.0, 7.7$ Hz, H-3, OH), 3.51 (dd, 1 H, $J = 11.0, 5.6$ Hz, H-1), 3.56 (ddd, 1 H, $J = 11.2, 8.1, 4.6$ Hz, H-1), 5.52 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, H-5), 5.70 (ddd, 1 H, $J = 11.2, 9.2, 5.2$ Hz, H-4), 5.98 (td, 1 H, $J = 7.3, 1.2$ Hz, H-7), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol), 7.39 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol). **^{13}C RMN (75 MHz), DEPT** δ 13.9 (Me), 21.3 (Me-*p*-Tol), 22.4 (CH_2), 24.5 (C-2), 28.6 (C-3), 31.7 (C-8), 60.7 (C-1), 120.0 (C-5), 124.2 (2 C), 129.6 (2 C), 138.7 (C-4), 139.0 (C-6), 140.7, 141.2, 141.4 (C-7). **IR** (película): 3411, 3007, 2949, 2928, 2869, 1620, 1490, 1454, 1078, 1041, 1013, 808 cm^{-1} . **EM** (ES): 329 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 307 $[\text{M}+1]^+$.

2.9.8.6. Síntesis de (-)-(2*S*,*S*₅)-3-(*Z*)-5-(*Z*)-6-Fenil-5-(*p*-tolilsulfinil)hexa-3,5-dien-2-ol, **8e** y (2*R*,*S*₅)-3-(*Z*)-5-(*Z*)-6-Fenil-5-(*p*-tolilsulfinil)hexa-3,5-dien-2-ol, **8f**.



A partir del yoduro **5a** (147 mg, 0.4 mmol), con el estannano **7d** (173 mg, 0.48 mmol), BHT (88 mg, 0.40 mmol), Ph_3As (25 mg, 0.08 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (21 mg, 0.02 mmol), siguiendo el procedimiento general (12 h), se obtuvo una mezcla 50:50 de **8e** y de **8f**. La purificación cromatográfica (5-30% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **8e** (27 mg, 0.086 mmol, 22%) como un sólido blanco que se recrystalizó en EtOAc-hexano , a una mezcla 62:38 de **8e** y **8f** (47 mg, 0.15 mmol, 37%) y **8f** (41 mg, 0.13 mmol, 33%) como un aceite incoloro.

El dieno **8f** es inestable y se debe utilizar rápidamente. Se utilizó gel desactivada con 2% de Et_3N para la purificación y se observó que en disolución de CH_2Cl_2 evolucionó al dieno *E,E* **8f'**. Esta baja estabilidad hizo imposible la caracterización completa de **8f**.

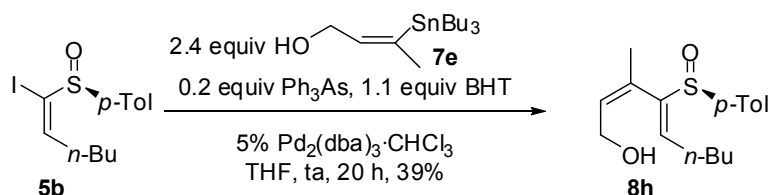


Datos de **8e**: $R_f = 0.17$ (20% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.25 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, Me-1), 1.59 (s ancho, 1 H, OH), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.39 (quint, 1 H, $J = 7.1$ Hz, H-2), 5.75 (dd, 1 H, $J = 11.5, 8.3$ Hz, H-3), 6.00 (d, 1 H, $J = 11.5$ Hz, H-4), 7.00 (s, 1 H, H-6), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.30-7.45 (m, 5 H), 7.54 (d, 2 H, $J = 7.1$ Hz).

Datos de **8f**: $R_f = 0.12$ (20% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.22 (t, 3 H, $J = 6.3$ Hz, Me-1), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.18 (m, 1 H, H-2), 5.47 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, H-4), 5.92 (dd, 1 H, $J = 10.7, 9.3$ Hz, H-3), 7.01 (s, 1 H, H-6), 7.21-7.46 (m, 7 H), 7.55 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz).

Datos de **8f'**: $R_f = 0.24$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.17 (t, 3 H, $J = 6.2$ Hz, Me-1), 1.64 (s ancho, 1 H, OH), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.29 (m, 1 H, H-2), 6.09 (dd, 1 H, $J = 16.5, 5.7$ Hz, H-3), 6.33 (d, 1 H, $J = 16.3$ Hz, H-4), 7.20-7.57 (m, 10 H).

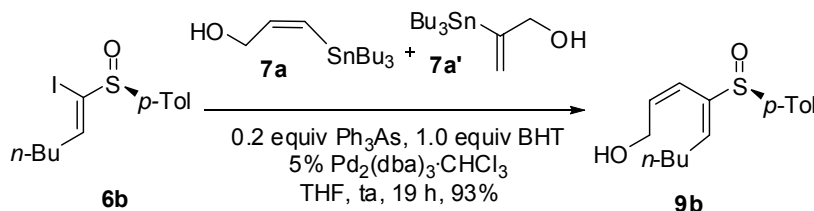
2.9.8.7. Síntesis de (-)-(S)-2-(Z)-4-(Z)-3-Metil-4-(p-tolilsulfinil)nona-2,4-dien-1-ol, **8h**.



A partir del yoduro **5b** (875 mg, 2.51 mmol), con el estannano **7e** (2.17 g, 6.35 mmol), BHT (609 mg, 2.77 mmol), Ph_3As (154 mg, 0.503 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (132 mg, 0.128 mmol), siguiendo el procedimiento general (20 h), se obtuvo el dieno **8h**. La purificación cromatográfica (1-20% EtOAc-hexano, gel de sílice desactivada con 2% de Et_3N) condujo a **8h** (286 mg, 0.979 mmol, 39%) como un aceite incoloro junto con **5b** (540 mg, 1.55 mmol, 61%).

Datos de **8h**: $R_f = 0.39$ (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -38.6$ ($c = 1.46$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.96 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.10 (s, 3 H, Me-3), 1.36-1.57 (m, 4 H, 2 CH_2), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.58 (hept, 1 H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 2.78 (hept, 1 H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 3.55 (dd, 1 H, $J = 9.8, 3.8$ Hz, H-1), 3.62-3.80 (m, 2 H, H-1, OH), 5.85 (ddd, 1 H, $J = 9.6, 6.2, 1.5$ Hz, H-2), 5.95 (dd, 1 H, $J = 8.6, 7.1$ Hz, H-5), 7.25 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.41 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.8, 21.3 (Me-*p*-Tol), 22.3, 26.2 (Me-3), 28.3, 31.5, 58.7 (C-1), 124.3 (2 C), 129.6 (2 C), 131.2, 132.5, 138.1, 141.2, 142.0 (2 C), 145.0. IR (película): 3413, 2926, 2855, 1656, 1491, 1447, 1083, 1037, 1012, 809, 703 cm^{-1} . EM (ES): 315 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100 %).

2.9.8.8. Síntesis de (+)-(R)-2-(Z)-4-(E)-4-(*p*-Tolilsulfinil)nona-2,4-dien-1-ol, **9b**.



A partir del yoduro **6b** (665 mg, 1.90 mmol), con una mezcla 50:50 de **7a** y **7a'**, (1.86 g, 2.68 mmol, 1.41 equiv de **7a**), BHT (421 mg, 1.90 mmol), Ph_3As (113 mg, 0.37 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (96 mg, 0.093 mmol), siguiendo el procedimiento general (19 h), se obtuvo exclusivamente el dieno **9b**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **9b** (490 mg, 1.75 mmol, 93%) como un aceite incoloro.

Datos de **9b**: $R_f = 0.25$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H-9), 1.24-1.47 (m, 4 H, H-7, H-8), 2.10 (m, 2 H, H-6), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.19 (dd, 1 H, $J = 8.5, 4.9$ Hz, OH), 3.80 (m, 2 H, H-1), 5.36 (d, 1 H, $J = 10.5$ Hz, H-3), 6.11 (ddd, 1 H, $J = 11.0, 8.5, 6.1$ Hz, H-2), 6.56 (td, 1 H, $J = 7.4, 1.7$ Hz, H-5), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz), 7.40 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

2.9.9. Síntesis de sulfinil dihidropiranos y oxepinas.

A partir de los hidroxí sulfinil dienos preparados se sintetizaron diferentes productos cíclicos de tipo dihidropirano, así como de tipo oxepina, siguiendo la metodología que se describe a continuación.

2.9.9.1. Procedimientos generales para la síntesis de 3-sulfinil-3,6-dihidro-2H-piranos.

Método A: A una disolución fría ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) del dienil sulfóxido en THF (10 mL/mmol de sulfóxido), se añadió una disolución recientemente preparada de LDA (1.2 equiv, 0.5 M en THF) y la mezcla se agitó con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Cuando se observó desaparición del producto de partida (CCF, 2-4 h) la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol de sulfóxido) y H_2O (3 mL/mmol de sulfóxido) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en gel de sílice con la mezcla adecuada de eluyentes.

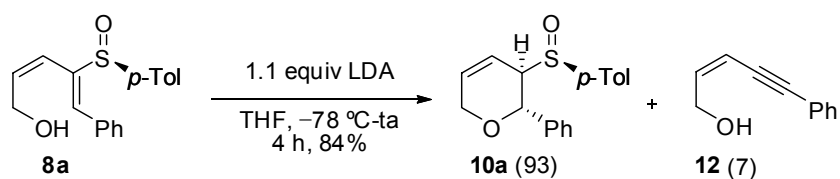
Método B: A una suspensión fría ($-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 1.1-1.3 equiv de NaH o KH en THF (5 mL/mmol de sulfóxido) se añadió una disolución del dienil sulfóxido en THF (5 mL/mmol de sulfóxido). La mezcla se agitó con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Cuando se observó desaparición del producto de partida (CCF, 2-4 h) la mezcla se hidrolizó y se aisló el producto según el método A.

Método C: A una disolución del dienil sulfóxido en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol de sulfóxido) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió 1.1 equiv de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) agitando con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Cuando no se observó evolución (CCF, 5 días) se hidrolizó y se aisló el producto según el método A.

Método D: A una disolución del dienil sulfóxido en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol de sulfóxido) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó 1.3 equiv de 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP), agitando con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Cuando se observó la desaparición del sustrato de partida (CCF), la reacción se hidrolizó y se aisló el producto según el método A.

Método E: A una disolución del dienil sulfóxido en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol de sulfóxido) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó 1.1 equiv de 1-*terc*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2⁵,4⁵-catenadi(fosfaceno) ($\text{P}_2\text{-}^t\text{Bu}$), agitando a baja temperatura. Cuando se observó la desaparición del sustrato de partida (CCF), la reacción se hidrolizó y se aisló el producto según el método A.

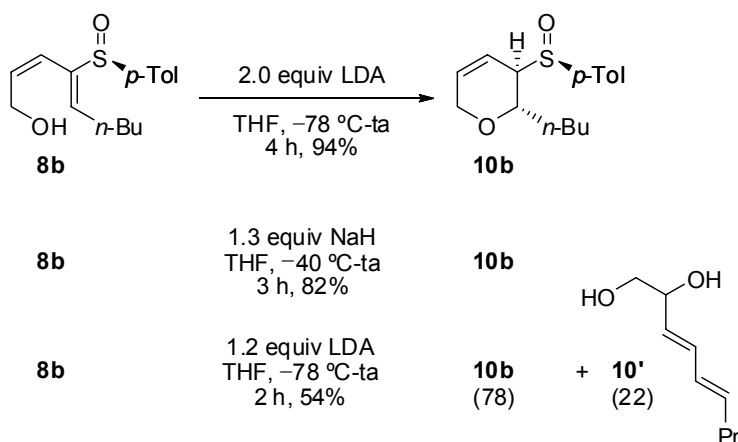
Método F: A una disolución del dienil sulfóxido en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol de sulfóxido) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó 1.1 equiv de 1-*terc*-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2⁵,4⁵-catenadi(fosfaceno) ($\text{P}_4\text{-}^t\text{Bu}$) agitando a baja temperatura. Cuando se observó la desaparición del sustrato de partida (CCF), la mezcla de reacción se filtró en frío por un dedo de gel de sílice. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en gel de sílice con la mezcla adecuada de eluyentes.

2.9.9.2. Síntesis de (-)-(2*S*,3*R*,*R*_S)-2-Fenil-3-(*p*-tolilsulfenil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **10a**.

A partir del dienil sulfóxido **8a** (597 mg, 2 mmol) y LDA (4.4 mL, 2.2 mmol) siguiendo el procedimiento general A (4 h), se obtuvo el dihidropirano **10a**. La purificación cromatográfica (15-50% EtOAc-hexano) condujo a **12** (35 mg, 0.11 mmol, 5%) como un aceite incoloro y **10a** (500 mg, 1.67 mmol, 84%), como un sólido amarillo pálido que se recrystalizó en hexano.

Datos de **10a**: $R_f = 0.34$ (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -291.7$ ($c = 0.82$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 2.44 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.78 (m, 1 H, H-3), 3.91 (dq, 1 H, $J = 17.6, 2.4$ Hz, H-6), 4.14 (dm, 1 H, $J = 17.6$ Hz, H-6), 5.33 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-2), 5.51 (ddtd, 1 H, $J = 10.2, 4.9, 2.2, 0.5$ Hz, H-4), 6.00 (dtd, 1 H, $J = 10.2, 3.2, 1.0$ Hz, H-5), 7.30-7.40 (m, 7 H), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz).

Datos de **12**: $R_f = 0.45$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.61 (sa, 1 H, OH), 4.49 (t, 2 H, $J = 4.6$ Hz, H-1), 5.80 (dt, 1 H, $J = 11.0, 1.5$ Hz, H-3), 6.13 (dt, 1 H, $J = 11.0, 6.3$ Hz, H-2), 7.28-7.32 (m, 3 H, Ph), 7.40-7.43 (m, 2 H, Ph).

2.9.9.3. Síntesis de (-)-(2*S*,3*R*,*R*_S)-2-*n*-Butil-3-(*p*-tolilsulfenil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **10b**.

A partir del dienil sulfóxido **8b** (20 mg, 0.070 mmol) y LDA (0.28 mL, 0.14 mmol) siguiendo el procedimiento general A (4 h), se obtuvo el dihidropirano **10b**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **10b** (18 mg, 0.066 mmol, 94%) como un aceite incoloro.

A partir del dienil sulfóxido **8b** (2.02 g, 7.26 mmol) y NaH (227 mg, 9.44 mmol) siguiendo el procedimiento general B (3 h) se obtuvo el dihidropirano **10b**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **10b** (1.66 g, 5.96 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

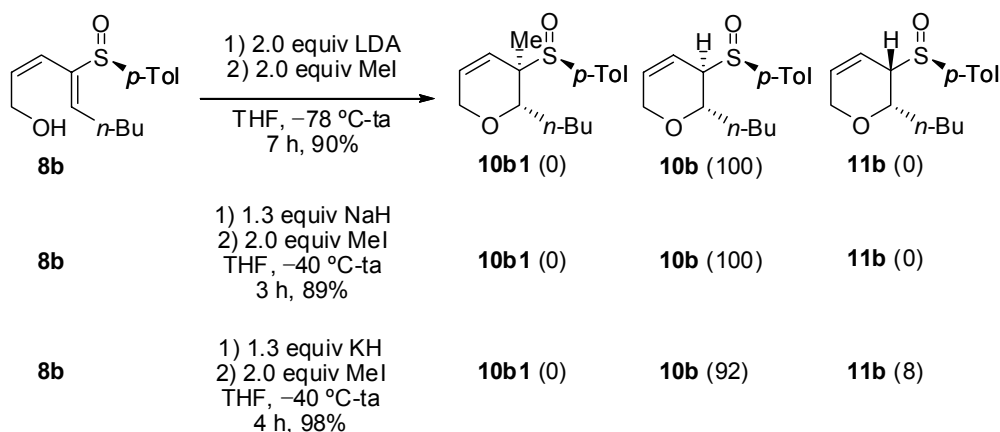
En algunos casos utilizando LDA si la temperatura de la reacción subía de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ muy lentamente se obtenían productos secundarios como el diol **10'**. A partir del dienil sulfóxido **8b** (128 mg, 0.46 mmol) y LDA (1.1 mL, 0.55 mmol) siguiendo el procedimiento general A (2 h), se obtuvo una mezcla 78:22 del dihidropirano **10b** y el diol **10'**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **7a** (70 mg, 0.25 mmol, 54%) y al diol **10'** (20 mg, 0.12 mmol, 28%) ambos como aceites incoloros.

Datos de **10b**: $R_f = 0.34$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.25-1.54 (m, 5 H), 1.74 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.07 (m, 1 H, H-3), 4.09 (m, 2 H, H-6), 4.32 (dm, 1 H, $J = 9.5$ Hz, H-2), 5.14 (ddd, 1 H, $J = 10.2$, 4.9, 2.5 Hz, H-4), 5.95 (dtd, 1 H, $J = 10.2$, 2.5, 1.0 Hz, H-5), 7.29 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*-Tol), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol).

Datos de **10'**: $R_f = 0.13$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 1.39 (hept ap, 2 H, $J = 7.4$ Hz, H-8), 2.04 (q, 2 H, $J = 7.3$ Hz, H-7), 2.09 (m, 1 H, OH), 2.38 (sa, 1 H, OH), 3.49 (dd, 1 H, $J = 11.0$, 7.3 Hz, H-1), 3.64 (dd, 1 H, $J = 11.2$, 3.7 Hz, H-1), 4.26 (m, 1 H, H-2), 5.53 (dd, 1 H, $J = 15.1$, 6.5 Hz, H-5), 5.71 (ddd, 1 H, $J = 14.5$, 7.5, 7.0 Hz, H-6), 6.00 (dd, 1 H, $J = 15.1$, 10.3 Hz, H-3), 6.27 (dd, 1 H, $J = 15.2$, 10.4 Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.7 (Me), 22.3, 34.7, 66.5, 73.0, 128.6, 129.3, 132.9, 136.3. IR (película): 3368, 2957, 2927, 2869, 1656, 1454, 1071, 1024, 989, 807 cm^{-1} . EM (ES): 179 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

2.9.9.4. Intentos de captura del anión intermedio formado en las reacciones de ciclación.

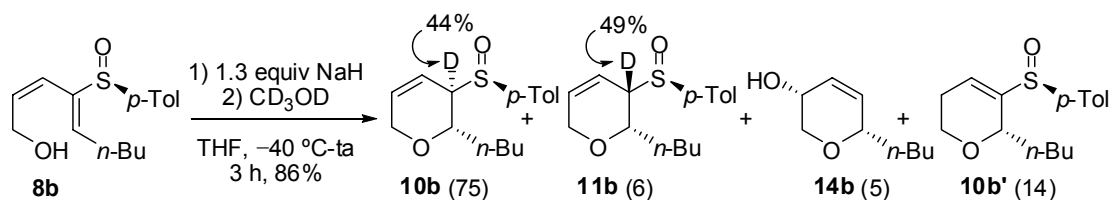
Se realizaron diversos intentos para capturar el anión intermedio en diferentes condiciones.



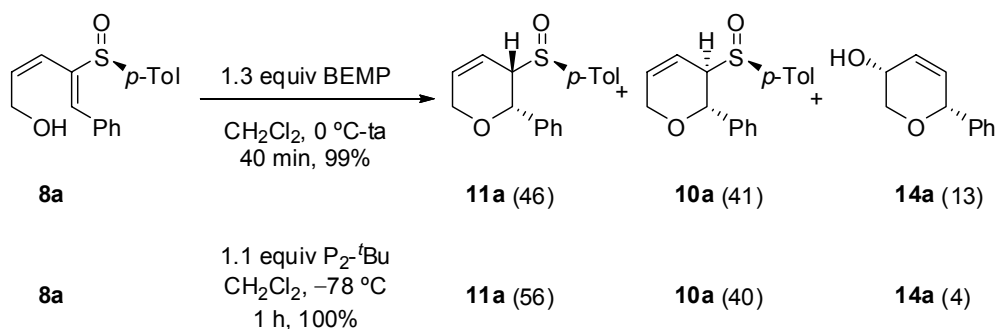
A una disolución fría ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de dienil sulfóxido **8b** (60 mg, 0.172 mmol) en THF (10 mL/mmol sulfóxido), se adicionó una disolución de LDA recientemente preparada (0.4 mL, 1.2 equiv, 0.5 M en THF) y la mezcla se agitó con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente (5 h). Tras 30 min, se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron 2 equiv de MeI (21 μL , 0.344 mmol). Cuando se observó la desaparición del producto de partida (CCF, 2 h) la reacción se hidrolizó y se aisló según el Método A. La purificación cromatográfica (15-30% EtOAc-hexano) condujo a **10b** (43 mg, 0.154 mmol, 90%) como un aceite incoloro.

A una suspensión fría ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 1.3 equiv de NaH (6 mg, 0.235 mmol) en THF (5 mL/mmol sulfóxido) se adicionó una disolución de dienil sulfóxido **8b** (63 mg, 0.181 mmol) en THF (5 mL/mmol sulfóxido). La mezcla se agitó 1 h 10 min desde $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó Mel (23 μL , 0.362 mmol, 2 equiv). Se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente, y cuando se observó la desaparición del producto de partida (CCF, 2 h) la reacción se hidrolizó y se aisló según el Método A. La purificación cromatográfica (15-30% EtOAc-hexano) condujo a **10b** (56 mg, 0.161 mmol, 89%) como un aceite incoloro.

A una suspensión fría ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 1.3 equiv de KH (7 mg, 0.176 mmol) en THF (5 mL/mmol sulfóxido) se adicionó una disolución de dienil sulfóxido **8b** (38 mg, 0.135 mmol) en THF (5 mL/mmol sulfóxido). La mezcla se agitó 30 min a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó Mel (17 μL , 0.27 mmol, 2 equiv). Se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente, y cuando se observó la desaparición del producto de partida (CCF, 4 h) la reacción se hidrolizó y se aisló según el Método A. La purificación cromatográfica (15-30% EtOAc-hexano) condujo a **10b** (34 mg, 0.122 mmol, 90%) y **11b** (3 mg, 0.011 mmol, 8%) como aceites incoloros.



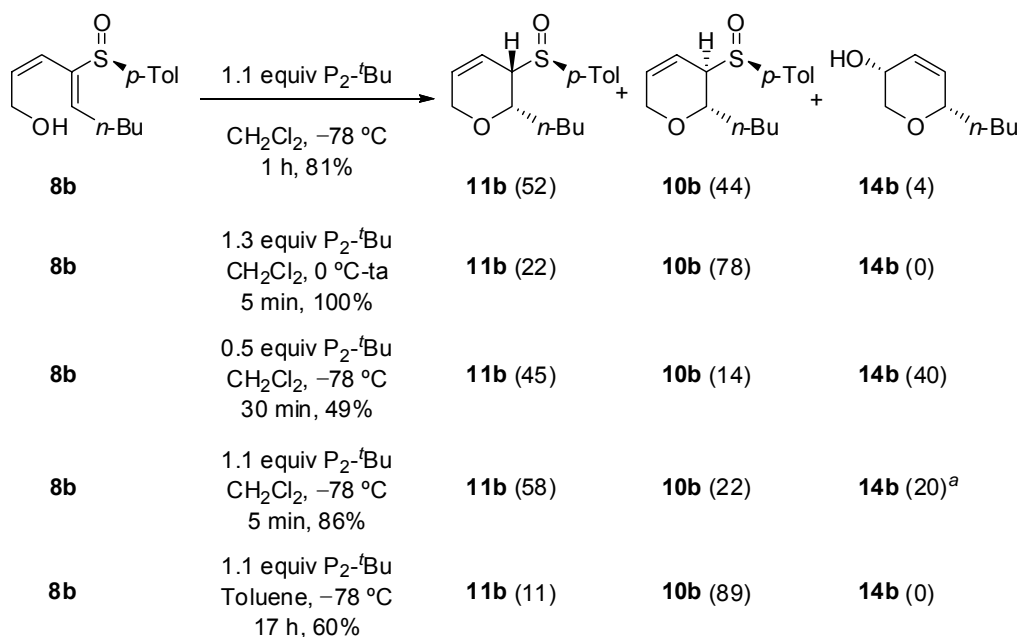
A una suspensión fría ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 1.3 equiv de NaH (5 mg, 0.20 mmol) en THF (5 mL/mmol sulfóxido) se adicionó una disolución de dienil sulfóxido **8b** (43 mg, 0.154 mmol) en THF (5 mL/mmol sulfóxido). La mezcla se agitó 50 min desde $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron unas gotas de CD₃OD. Se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente, y cuando se observó la desaparición del producto de partida (CCF, 3 h) la reacción se hidrolizó y se aisló según el Método A. El crudo de reacción resultó una mezcla 75:14:6:5 de **10b**, **10b'**, **11b** y **14b** que se purificó por cromatografía (10-30% EtOAc-hexano) para dar una mezcla 80:14:6 de **10b** (44% deuterado), **10b'** y **14b** (32 mg) junto con otra fracción de **11b** (5 mg, 49% deuterado, 0.018 mmol, 12%) como aceites incoloros.

2.9.9.5. Síntesis de (+)-(2S,3S,R_S)-2-Fenil-3-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dihidro-2H-pirano, **11a**.

A partir del dienil sulfóxido **8a** (40 mg, 0.134 mmol) y BEMP (1.3 equiv, 51 μ L, 0.174 mmol) siguiendo el procedimiento general D (40 min) se obtuvo una mezcla [46:41:13] de **11a**, **10a** y **14a**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **11a** (17 mg, 0.056 mmol, 41%) como un sólido blanco y una mezcla [75:25] de **10a** y **14a** (18 mg) como un aceite incoloro.

A partir del dienil sulfóxido **8a** (25 mg, 0.084 mmol) y P₂-^tBu (1.1 equiv, 46 μ L, 0.092 mmol) siguiendo el procedimiento general E (1 h), se obtuvo una mezcla 56:40:4 de **11a**, **10a** y **14a**. La purificación cromatográfica (0-30% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a una mezcla 93:7 de **10a** y **14a** (10 mg) y a **11a** (14 mg, 0.047 mmol, 56%) como un sólido blanco que se transformó en disolución en el alcohol **14a**.

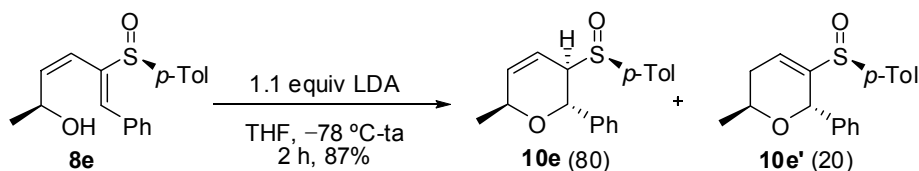
Datos de **11a**: R_f = 0.27 (30% EtOAc-CH₂Cl₂). **pf**: 108-110 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +566.0 (c = 0.70). **¹H RMN (400 MHz)**, **COSY** δ 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.33 (dt ap, 1 H, J = 5.7, 2.7 Hz, H-3), 4.40 (dq, 1 H, J = 17.4, 2.4 Hz, H-6), 4.62 (dt, 1 H, J = 17.2, 2.6 Hz, H-6), 5.07 (d, 1 H, J = 2.9 Hz, H-2), 5.50 (ddt, 1 H, J = 8.0, 5.8, 2.8 Hz, H-4), 6.34 (m, 1 H, H-5), 7.15 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, H_m *p*-Tol), 7.19 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, H_o *p*-Tol), 7.35 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, H_p Ph), 7.42 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, H_m Ph), 7.50 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, H_o Ph). **NOESY-1D** H-2/H-6 (4.40 ppm): 2.7%; H-2/H-3: 6.5%; H-2/Ph: 3.3%. **¹³C RMN (100 MHz)**, **HSQC** δ 21.4 (Me *p*-Tol), 66.7 (C-3), 66.9 (C-6), 76.4 (C-2), 116.3 (C-4), 123.9 (2 C, Ar), 126.1 (2 C Ar), 128.0 (Ar-C), 128.6 (2 C Ar), 129.6 (2 C Ar), 134.7 (C-5), 138.7, 140.4, 140.6. **IR** (KBr): 3435, 3028, 2921, 2833, 1635, 1490, 1452, 1183, 1101, 1049, 805, 752, 727, 705, 670 cm⁻¹. **EM** (ES): 619 [2M+Na]⁺ (100%), 321 [M+Na]⁺, 299 [M+1]⁺.

2.9.9.6. Síntesis de (2*S*,3*S*,*R*_S)-2-*n*-Butil-3-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **11b**.

^a La mezcla de reacción se filtró por gel de sílice, sin hidrólisis.

A partir del dienil sulfóxido **8b** (32 mg, 0.115 mmol.) y P₂-^tBu (1.1 equiv, 63 µL, 0.127 mmol) siguiendo el procedimiento general E (1 h), se obtuvo una mezcla [52:44:4] de **11b**, **10b** y **14b**. La purificación cromatográfica (0-30% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a una mezcla [92:8] de **10b** y alcohol **14b** (12 mg) y a **11b** (15 mg, 0.054 mmol, 47%) como un sólido amarillo que evoluciona rápidamente en disolución al alcohol **14b**.

Datos parciales de **11b**: *R*_f = 0.20 (20% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.94 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 1.34-1.57 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.83-2.35 (m, 2 H, CH₂), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.04 (dt, 1 H, *J* = 5.8, 2.9 Hz, H-3), 3.82 (ddd, 1 H, *J* = 8.2, 5.5, 2.8 Hz, H-2), 4.17 (dq, 1 H, *J* = 17.3, 2.5 Hz, H-6), 4.38 (dt, 1 H, *J* = 17.4, 2.5 Hz, H-6), 5.33 (ddt, 1 H, *J* = 10.1, 5.0, 2.2 Hz, H-4), 6.24 (ddt ap, 1 H, *J* = 10.3, 3.1, 1.7 Hz, H-5), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, H_m *p*-Tol), 7.43 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, H_o *p*-Tol). ¹³C RMN (75 MHz), HSQC δ 14.1 (Me *p*-Tol), 21.4, 22.6, 28.2, 32.9, 64.0, 66.4, 75.3, 115.6, 124.1 (2 C Ar), 129.7 (2 C Ar), 135.1, 139.7, 140.8. EM (ES): 579 [2M+Na]⁺ (100%), 301 [M+Na]⁺, 279 [M+1]⁺.

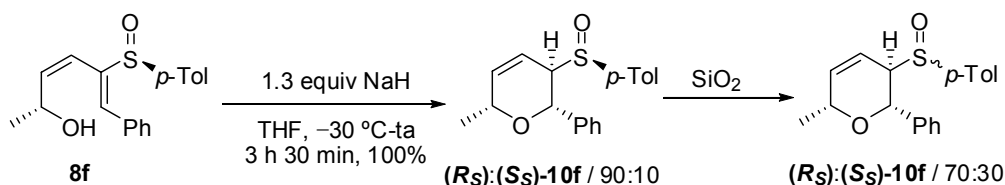
2.9.9.7. Síntesis de (-)-(2*S*,3*R*,6*S*,*R*_S)-2-Fenil-6-metil-3-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **10e**.

A partir del dienil sulfóxido **8e** (18 mg, 0.060 mmol) y LDA (0.13 mL, 0.066 mmol) siguiendo el procedimiento general A (2 h), se obtuvo una mezcla 80:20 de **10e** y **10e'**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **10e** (13 mg, 0.042 mmol, 70%) y **10e'** (3 mg, 0.010 mmol, 17%) ambos como sólidos blancos que se recrystalizaron en hexano.

Datos de **10e**: $R_f = 0.21$ (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz)-COSY δ 1.19 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me-6), 2.42 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.66 (m, 1 H, H-3), 3.88 (m, 1 H, H-6), 5.30 (dddd, 1 H, $J = 10.4, 5.5, 2.2, 1.1$ Hz, H-4), 5.58 (s, 1 H, H-2), 5.84 (dm, 1 H, $J = 10.2$ Hz, H-5), 7.27-7.37 (m, 7 H), 7.61 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz).

Datos de **10e'**: $R_f = 0.16$ (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 1.08 (t, 3 H, $J = 6.2$ Hz, Me-6), 2.17 (ddm, 1 H, $J = 18.1, 9.1$ Hz, H-5), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.46 (dm, 1 H, $J = 18.1$ Hz, H-5), 3.70 (m, 1 H, H-6), 4.71 (s, 1 H, H-2), 7.01 (m, 1 H, H-4), 7.19-7.59 (m, 9 H).

2.9.9.8. Síntesis de (2*S*,3*R*,6*R*,*R*_s)-2-Fenil-6-metil-3-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **10f**.

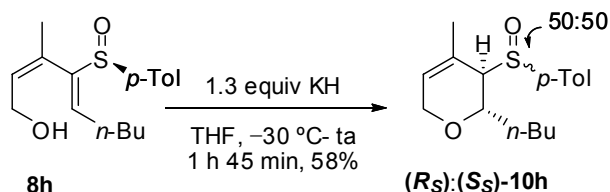


A partir del dienil sulfóxido **8f** (29 mg, 0.093 mmol) y NaH (3 mg, 0.121 mmol, 1.3 equiv) siguiendo el procedimiento general B (3 h 30 min), se obtuvo una mezcla 90:10 de (*R_S*)-**10f** y (*S_S*)-**10f**. La purificación cromatográfica (0-15% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a una mezcla 90:10 de (*R_S*) y (*S_S*)-**10f** (29 mg, 0.093, 100%) como un aceite incoloro. Cuando el producto se dejó por más tiempo en contacto con gel de sílice, la mezcla evolucionó a 70:30.

Datos de (*R_S*)-**10f** (de la mezcla): $R_f = 0.36$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.17 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me-6), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 4.10 (m, 2 H, H-3, H-6), 4.24 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, H-2), 5.95 (d, 1 H, $J = 10.2$ Hz), 6.12 (d, 1 H, $J = 10.2$ Hz), 7.21-7.43 (m, 9 H).

Datos de (*S_S*)-**10f** (de la mezcla): $R_f = 0.33$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.26 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me-6), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.35 (m, 1 H, H-3), 4.45 (m, 1 H, H-6), 4.92 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-2), 5.44 (dm, 1 H, $J = 10.5$ Hz, H-4), 6.09 (dm, 1 H, $J = 10.2$ Hz, H-5), 7.20-7.46 (m, 7 H), 7.55 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz).

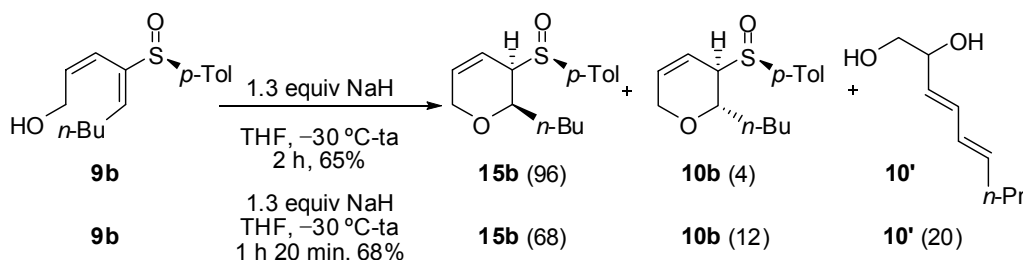
2.9.9.9. Síntesis de (2*S*,3*R*)-2-*n*-Butil-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **10h**.



A partir del dienil sulfóxido **8h** (43 mg, 0.147 mmol) y KH (8 mg, 0.191 mmol, 1.3 equiv) siguiendo el procedimiento general B (1 h 45 min), se obtuvo una mezcla 89:11 de (**R_S**)-**10h** y (**S_S**)-**10h**. La purificación cromatográfica (15-40% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla 50:50 de (**R_S**) y (**S_S**)-**10h** (25 mg, 0.086 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

Datos de **10h** (de la mezcla 50:50): $R_f = 0.40$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.83 (t, 6 H, $J = 7.0$ Hz, 2 CH₃), 1.18-1.40 (m, 11 H, 4 CH₂, Me-4 isom B), 1.56-1.67 (m, 4 H, 2 CH₂ isom A), 1.96 (s, 3 H, Me-4 isom A), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol isom B), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol isom A), 2.95 (s, 1 H, H-3 isom A), 3.20 (s, 1 H, H-3 isom B), 3.48 (d, 1 H, $J = 17.3$ Hz, H-6 isom B), 3.84 (dd, 1 H, $J = 17.3, 2.3$ Hz, H-6 isom B) 3.98-4.14 (m, 3 H, H-2 isom B, 2 x H-6 isom A), 4.44 (m, 1 H, H-2 isom A), 5.65 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-5 isom A), 5.67 (s, 1 H, H-5 isom B), 7.23-7.57 (m, 8 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.9 (2 Me), 21.4 (2 C), 22.4 (2 C), 22.8, 23.1, 27.8, 27.9, 30.4, 31.1, 59.7, 60.8, 66.9, 68.1, 69.3, 71.3, 116.1 (2 C), 123.9, 124.3, 124.8 (3 C), 125.5 (3 C), 126.5, 126.7, 129.1 (3 C), 129.7 (3 C), 141.1, 141.9. IR (película): 3021, 2950, 2930, 2855, 2826, 1594, 1493, 1454, 1382, 1271, 1147, 1100, 1084, 1044, 1015, 809 cm⁻¹. EM (IE): 292 [M]⁺, 153 [M-*p*-Tol]⁺.

2.9.9.10. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,*R_S*)-2-*n*-Butil-3-(*p*-tolilsulfinil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **15b**.



A partir del dienil sulfóxido **9b** (20 mg, 0.070 mmol) y NaH (2.2 mg, 0.090 mmol) siguiendo el procedimiento general B (2 h), se obtuvo una mezcla 65:3:16:16 de **15b**, **10b**, **10'** y producto de partida. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **15b** (13 mg, 0.048 mmol, 65%) como un sólido blanco que se recristalizó en Et₂O-hexano y 6 mg de una mezcla inseparable del diol **10'** y dieno **9b**.

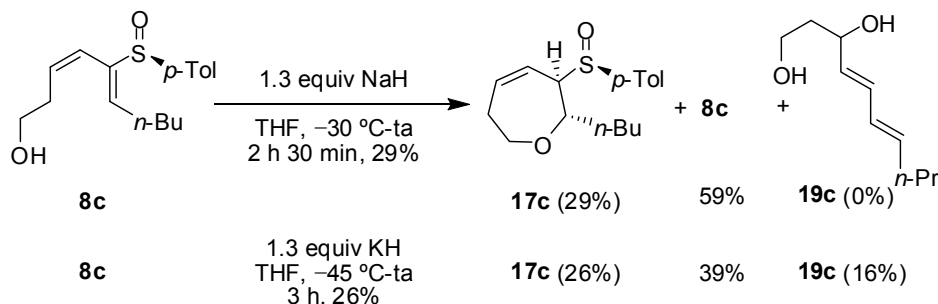
Para el dieno **9b** en algunos casos la ciclación se produjo con menor selectividad.

A partir del dienil sulfóxido **9b** (98 mg, 0.352 mmol) y NaH (11 mg, 0.458 mmol, 1.3 equiv) siguiendo el procedimiento general B (1 h 20 min), se obtuvo una mezcla 68:12:20 de **15b**, **10b** y **10'**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **15b** (59 mg, 0.213 mmol, 61%) como un sólido blanco que se recristalizó en Et₂O-hexano, **10b** (7 mg, 0.025 mmol, 7%) y **10'** (16 mg, 0.102 mmol, 29%) como aceites incoloros.

Datos de **15b**: $R_f = 0.33$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.93 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.33-1.64 (m, 4 H), 1.99-2.07 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.30 (dq, 1 H, $J = 5.9, 2.2, 1.0$ Hz, H-3), 3.83 (ddd, 1 H, $J = 6.8, 5.8, 2.2$ Hz, H-2), 4.15 (dd, 2 H, $J =$

4.6, 2.3 Hz, H-6), 5.02 (ddt, 1 H, $J = 10.2, 5.9, 2.2$, H-4), 5.76 (dtd, 1 H, $J = 10.0, 2.5, 1.0$ Hz, H-5), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*-Tol), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol).

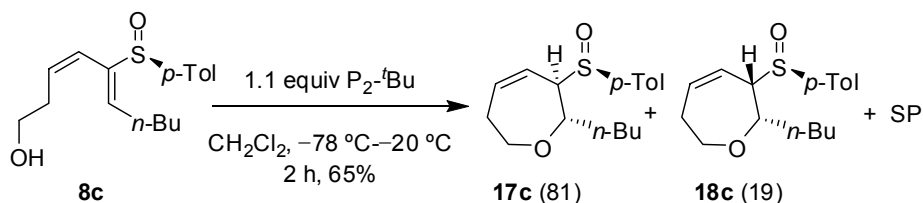
2.9.9.11. Síntesis de (–)-(2*S*,3*R*)-2-*n*-Butil-3-(*p*-tolilsulfinil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepina, **17c**.



A partir del dienil sulfóxido **8c** (34 mg, 0.116 mmol), 1.3 equiv de NaH (4 mg, 0.151 mmol), siguiendo el procedimiento general B (2 h 30 min), se obtuvo una mezcla 31:69 de oxepina **17c** y sustrato de partida. La purificación cromatográfica (0-30% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a la oxepina **17c** (10 mg, 0.034 mmol, 29%) y al dieno de partida (20 mg, 0.068 mmol, 59%) como aceites amarillos.

Cuando la reacción se llevó a cabo con KH siguiendo el mismo procedimiento, se obtuvo **17c** con 26% de rendimiento junto con un 39% de dienil sulfóxido **8c** y 16% de diol **19c**.

Datos parciales de diol **19c**: ¹H RMN (200 MHz) δ 2.08 (dd, 1 H, $J = 15.0, 6.3$ Hz), 2.30-2.51 (m, 2 H), 3.67 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 5.69 (m, 1 H), 6.14 (m, 1 H). EM (ES): 171 [M+1]⁺ (100%).



A partir del dienil sulfóxido **8c** (17 mg, 0.058 mmol), P₂-*t*Bu (1.1 equiv, 32 μ L, 0.064 mmol), siguiendo el procedimiento general E (2 h), se obtuvo una mezcla 65:16:19 de oxepinas y sustrato de partida. La purificación cromatográfica (0-30% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo una mezcla de oxepinas [81:19] (11 mg, 0.038 mmol, 65%) y al dieno de partida (3 mg, 0.010 mmol, 18%) como aceites amarillos

Datos de **17c**: $R_f = 0.39$ (30% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -196.8$ ($c = 0.50$). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃-Bu), 1.24-1.36 (m, 5 H), 1.84 (m, 1 H), 2.20 (ddt, 1 H, $J = 17.1, 7.7, 3.8$ Hz, H-6), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.70 (m, 1 H, H-6), 3.23 (dd, 1 H, $J = 7.8, 3.4$ Hz, H-3), 3.77 (dd, 1 H, $J = 6.4, 3.9$ Hz, H-7), 3.78 (dd, 1 H, $J = 7.9, 3.6$ Hz, H-7), 4.43 (dt, 1 H, $J = 9.5, 3.7$ Hz, H-2), 5.03 (ddd, 1 H, $J = 11.0, 7.9, 2.9$ Hz, H-4), 6.01 (ddd, 1 H, $J = 11.3, 7.6, 3.7$ Hz, H-5), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, H_m *p*-Tol), 7.53 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H_o *p*-Tol). NOESY-1D H-2/*p*-Tol: 0.5%; H-2/H-7 (3.78 ppm): 1.2%; H-2/H-3: 2.6%; H-6 (2.70 ppm)/H-5:

1.0%; H-6 (2.70 ppm)/H-7 (3.77 ppm): 3.0%. ^{13}C RMN (75 MHz) δ 14.0 (Me-Bu), 21.5 (Me *p*-Tol), 22.5, 27.8, 31.3, 31.8, 61.5, 72.8, 73.4, 121.9, 124.0, 125.5 (2 C, Ar), 129.5 (2 C, Ar), 136.0. IR (película): 3401, 3021, 2949, 2930, 2860, 1595, 1492, 1456, 1378, 1288, 1208, 1096, 1048, 809 cm^{-1} . EM (ES): 607 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (100%), 315 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 293 $[\text{M}+1]^+$.

Datos parciales de **18c**: $R_f = 0.39$ (30% EtOAc- CH_2Cl_2). ^1H RMN (300 MHz) δ 3.47 (td, 1 H, $J = 10.5, 1.8$ Hz), 4.17 (dt, 1 H, $J = 12.0, 3.9$ Hz, H-2), 5.22 (ddd, 1 H, $J = 11.0, 8.0, 2.9$ Hz, H-4), 6.30 (ddd, 1 H, $J = 11.2, 8.0, 3.2$ Hz, H-5).

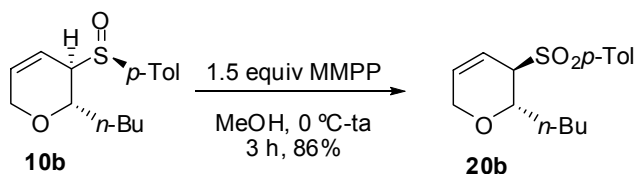
2.9.10. Síntesis de sulfonas alílicas.

2.9.10.1. Procedimiento general de oxidación de sulfóxidos alílicos.

Método G: A una disolución fría (0 °C) bajo argón de 1.0 equiv de sulfóxido en MeOH (10 mL/mmol) se adicionaron 1.5 equiv de bis(monoperoxifitalato) de magnesio heptahidratado (MMPP). Se dejó subir lentamente la temperatura hasta que se observó la desaparición del sustrato de partida (CCF). La mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 (4 mL/mmol) y se eliminó el MeOH a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y H_2O y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de NaCl (1 mL/mmol), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo obtenido se purificó en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

Método H: A una disolución fría (-40 °C) de sulfóxido en CH_2Cl_2 (8 mL/mmol), se añadieron 1.5 equiv de ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) y se agitó con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente siguiendo la reacción hasta que se observó la desaparición del sustrato de partida (CCF). Se hidrolizó con una disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 mL/mmol), una disolución saturada de NaHCO_3 (2 mL/mmol) y H_2O (3 mL/mmol). Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaHCO_3 y con disolución saturada de NaCl , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El crudo obtenido se purificó en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

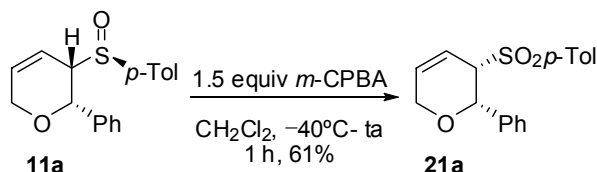
2.9.10.2. Síntesis de (-)-(2*S*,3*R*)-2-*n*-Butil-3-(*p*-tolilsulfonil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **20b**.



A partir del sulfóxido **10b** (569 mg, 2.04 mmol) y MMPP [1.9 g (80%), 3.06 mmol], siguiendo el procedimiento general G (3 h), se obtuvo la sulfona **20b**. La purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) condujo a **20b** (517 mg, 1.76 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

Datos de **20b**: $R_f = 0.38$ (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.20-1.40 (m, 4 H), 1.62 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.51 (m, 1 H, H-3), 3.63 (ddd, 1 H, $J = 17.6, 4.6, 2.4$ Hz, H-6), 3.93 (ddd, 1 H, $J = 17.6, 4.8, 2.7$ Hz, H-6), 4.13 (ddd, 1 H, $J = 8.7, 5.4, 3.7$ Hz, H-2), 5.87 (ddt, 1 H, $J = 10.2, 3.7, 2.2$ Hz), 6.00 (dtd, 1 H, $J = 10.2, 2.7, 1.5$ Hz), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.71 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol).

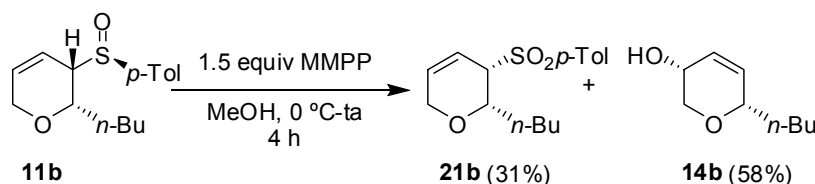
2.9.10.3. Síntesis de (+)-(2*S*,3*S*)-2-Fenil-3-(*p*-tolilsulfonil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **21a**.



A partir del sulfóxido **11a** (14 mg, 0.047 mmol, 1.0 equiv) y *m*-CPBA (70%, 1.5 equiv, 18 mg, 0.071 mmol) siguiendo el procedimiento general H (1 h) se obtuvo la sulfona **21a**. La purificación cromatográfica (0-5% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a la sulfona **21a** (9 mg, 0.029 mmol, 61%) como un sólido blanco que se recrystalizó en Et₂O-hexano.

Datos de **21a**: $R_f = 0.33$ (50% EtOAc-hexano). pf : 121-123 °C. $[\alpha]_D^{20} = +262.9$ ($c = 0.88$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.13 (ddt, 1 H, $J = 6.0, 4.3, 3.0$ Hz, H-3), 4.27 (m, 2 H, H-6), 4.95 (d, 1 H, $J = 3.2$ Hz, H-2), 6.10-6.20 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.09 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, H_m *p*-Tol), 7.20-7.26 (m, 5 H, Ar-H), 7.35 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, H_o *p*-Tol). **NOESY-1D** H-2/Ph: 4.5%; H-2/H-6 (4.26): 2.0%; H-2/H-3: 2.9%. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz), **HMQC** δ 21.6 (Me *p*-Tol), 64.2 (C-3), 66.7 (C-6), 75.0 (C-2), 119.3 (C-4), 125.8 (2 C, Ar), 127.4, 127.8 (2 C, Ar), 128.9 (2 C, Ar), 129.0 (2 C, Ar), 133.4 (C-5), 136.7, 137.1, 143.7. **IR** (CHCl₃): 3449, 3028, 2920, 2847, 1595, 1490, 1450, 1315, 1299, 1179, 1179, 1143, 1082, 811 cm⁻¹. **EM** (ES): 337 [M+Na]⁺ (100%).

2.9.10.4. Síntesis de (+)-(2*S*,3*S*)-2-*n*-Butil-3-(*p*-tolilsulfonil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **21b**.

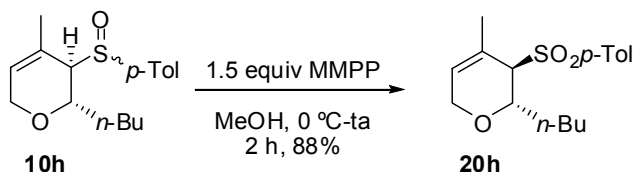


A partir del sulfóxido **11b** (6 mg, 0.022 mmol) en MeOH (0.2 mL), MMPP [1.5 equiv, 20 mg, (80%) 0.033 mmol] siguiendo el procedimiento general G (4 h) se obtuvo la sulfona **21b**, junto con el alcohol **14b**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a la sulfona **21b** (2 mg, 0.007 mmol, 31%) y al alcohol **14b** (2 mg, 0.013 mmol, 58%) como aceites incoloros. Los datos encontrados para **21b** coinciden con los del producto enantiomérico ya descrito en el grupo, excepto en el signo de la rotación óptica.

Datos de **21b**: $R_f = 0.36$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +201.6$ ($c = 0.38$). $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.23-1.49 (m, 4 H), 1.95 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H,

Me-*p*-Tol), 3.67 (m, 2 H, H-2, H-3), 3.78 (dm, 1 H, $J = 17.4$ Hz, H-6), 4.03 (dm, 1 H, $J = 16.8$ Hz, H-6), 5.89-5.98 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.72 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0, 21.6, 22.5, 28.8, 29.7, 32.2, 63.7, 66.0, 75.1, 120.0, 129.1, 129.6, 132.9, 136.2, 144.2. IR (película): 3043, 3014, 2925, 2855, 2826, 1596, 1466, 1450, 1385, 1371, 1313, 1286, 1182, 1136, 1083, 1035, 1013, 962, 854, 826, 752, 712 cm^{-1} . EM (ES): 611 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (100%), 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 295 $[\text{M}+1]^+$.

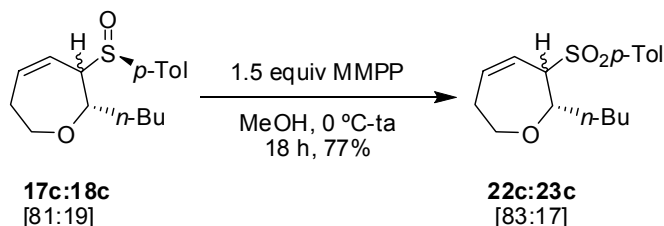
2.9.10.5. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*)-2-*n*-Butil-4-metil-3-(*p*-tolilsulfonyl)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, 20h.



A partir de una mezcla 50:50 de sulfóxidos (R_S):(S_S)-**10h** (27 mg, 0.092 mmol), y MMPP [68 mg (80%), 0.138 mmol], siguiendo el procedimiento general G (20 h) se obtuvo la sulfona **20h**. La purificación cromatográfica (10-20% EtOAc-hexano) condujo a la sulfona **20h** (25 mg, 0.081 mmol, 88%) como un aceite incoloro.

Datos de **20h**: $R_f = 0.40$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -122.3$ ($c = 1.36$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.86 (t, 3 H, $J = 6.5$ Hz, Me-*n*-Bu), 1.21-1.33 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.43-1.60 (m, 2 H, CH_2), 2.01 (3 H, d, $J = 1.7$ Hz, Me-4), 2.40 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.28 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-3), 3.29 (dt, 1 H, $J = 17.4, 2.4$ Hz, H-6), 3.78 (dq, 1 H, $J = 17.7, 2.4$ Hz, H-6), 4.52 (dd, 1 H, $J = 9.3, 3.6$ Hz, H-2), 5.51 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz, H-5), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*-Tol), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.9, 21.6, 22.4, 23.4, 27.9, 30.5, 59.6 (C-6), 69.5 (C-2), 70.5 (C-3), 123.7, 127.2 (C-5), 128.8 (2 C), 129.7 (2 C), 134.5, 144.2. IR (película): 2926, 2855, 1652, 1594, 1453, 1300, 1129, 1082, 812, 765 cm^{-1} . EM (ES): 331 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

2.9.10.6. Síntesis de 2-*n*-Butil-3-(*p*-tolilsulfonyl)-2,3,6,7-tetrahidrooxepinas, 22c, 23c.



A partir de una mezcla [81:19] de sulfóxidos **17c** y **18c** (6 mg, 0.021 mmol) y MMPP [1.5 equiv, 20 mg, (80%), 0.032 mmol] siguiendo el procedimiento general G (18 h) se obtuvo la mezcla de sulfonas **22c**, **23c**. La purificación cromatográfica (0-30% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla [83:17] de sulfonas **22c**, **23c** (5 mg, 0.016 mmol, 77%) como aceite incoloro.

Datos parciales de **22c** (de la mezcla): $R_f = 0.25$ (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 -Bu), 1.24-1.43 (m, 4 H), 1.65 (q ap, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH_2),

1.99 (ddt, 1 H, $J = 16.6, 7.2, 4.6$ Hz, H-6), 2.06-2.16 (m, 1 H, H-6), 2.43 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.54-3.72 (m, 3 H, H-3, H-7), 4.30 (q ap, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-2), 5.43 (ddd, 1 H, $J = 11.3, 7.3, 2.5$ Hz, H-4), 5.93 (ddd, 1 H, $J = 11.5, 7.3, 4.1$ Hz, H-5), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, H_m *p*-Tol), 7.53 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, H_o *p*-Tol). **¹³C RMN (75 MHz), HSQC** δ 14.0 (Me-Bu), 21.7 (Me *p*-Tol), 22.4 (CH₂), 27.9 (CH₂), 29.6 (C-6), 35.1 (CH₂), 64.3 (C-7), 73.0 (C-3), 74.5 (C-2), 120.6 (C-4), 124.3, 129.4 (2 C, Ar), 129.7 (2 C, Ar), 135.2 (C-5), 144.7 (Ar-C). **EM (ES):** 331 [M+Na]⁺ (100%).

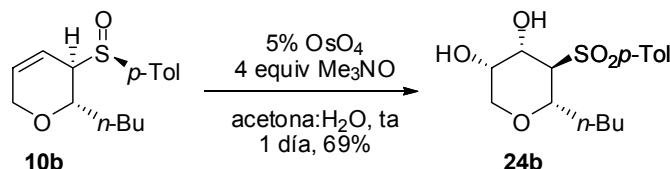
Datos parciales de **23c** (de la mezcla): **¹H RMN (300 MHz)** δ 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.27 (td, 1 H, $J = 10.0, 2.1$ Hz), 5.75 (td, 1 H, $J = 9.4, 2.1$ Hz).

2.9.11. Síntesis de tetrahidropiranol dioles.

2.9.11.1. Procedimiento general para la dihidroxilación de dihidropiranos.

A una disolución de sulfóxido alílico en acetona-H₂O (9:1) (10 mL/mmol de sulfóxido) se adicionaron 2.5 equiv de Me₃NO·2H₂O y 5% mol de disolución de OsO₄ (2.5% p/p en *tert*-butanol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (CCF) y se hidrolizó con disolución 1 M de Na₂S₂O₄. Se evaporó el disolvente y el residuo de disolvió en EtOAc y se filtró por un dedo de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida y el crudo resultante se purificó en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

2.9.11.2. Síntesis de (-)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-*n*-Butil-5-(*p*-tolilsulfonil)tetrahidro-2*H*-pirano-3,4-diol, **24b**.



A partir del sulfóxido **10b** (43 mg, 0.154 mmol), Me₃NO (70 mg, 0.616 mmol) y OsO₄ [0.1 mL (2.5%), 0.008 mmol], siguiendo el procedimiento general (1 día), se obtuvo el diol **24b**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **24b** (35 mg, 0.107 mmol, 69%) como un aceite incoloro.

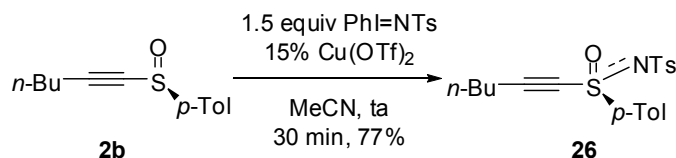
Datos de **24b**: $R_f = 0.16$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -6.3$ ($c = 1.04$). **¹H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.76 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.05-1.44 (m, 5 H), 1.69-1.80 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.79 (sa, 1 H, OH), 3.26 (ddd, 1 H, $J = 10.0, 8.1, 2.4$ Hz, H-6), 3.37 (dd, 1 H, $J = 12.7, 1.0$ Hz, H-2), 3.46 (t, 1 H, $J = 9.8$ Hz, H-5), 3.92 (dd, 1 H, $J = 3.4, 2.2$ Hz, H-3), 3.99 (dd, 1 H, $J = 12.7, 2.2$ Hz, H-2), 4.14 (dd, 1 H, $J = 9.8, 3.4$ Hz, H-4), 4.90 (s, 1 H, OH), 7.38 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.75 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 13.9 (CH₃), 21.7 (CH₂), 22.3 (CH₂), 26.8 (CH₂), 32.7, 67.3, 67.4, 67.7, 68.5, 75.0, 128.3 (2 C), 130.1 (2 C), 136.0, 145.6. **IR** (película): 3468, 2956, 2929, 2873, 1597, 1453, 1286, 1136, 1085, 858, 815 cm⁻¹. **EM (ES):** 351 [M+Na]⁺ (100%), 329 [M+1]⁺.

2.9.12. Síntesis de vinil, dienil y alil sulfoximinas.

2.9.12.1. Procedimiento general para la iminación de sulfóxidos.

A una disolución de sulfóxido (1 equiv) en acetonitrilo (6 mL/mmol sulfóxido) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionó $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10-20 mol%) y se agitó 5 min. Se añadió $\text{PhI}=\text{NTs}$ (1.1-3.0 equiv) y se monitorizó la reacción por la rápida desaparición del sólido amarillento, para pasar a una disolución verde homogénea, generalmente al cabo de unos pocos minutos. Se eliminó el disolvente a vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla adecuada de eluyentes.

2.9.12.2. Síntesis de (+)-(*S*)-1-Hexinil *S*-*p*-tolil-*N*-tosilsulfoximina, **26**.^{61b}

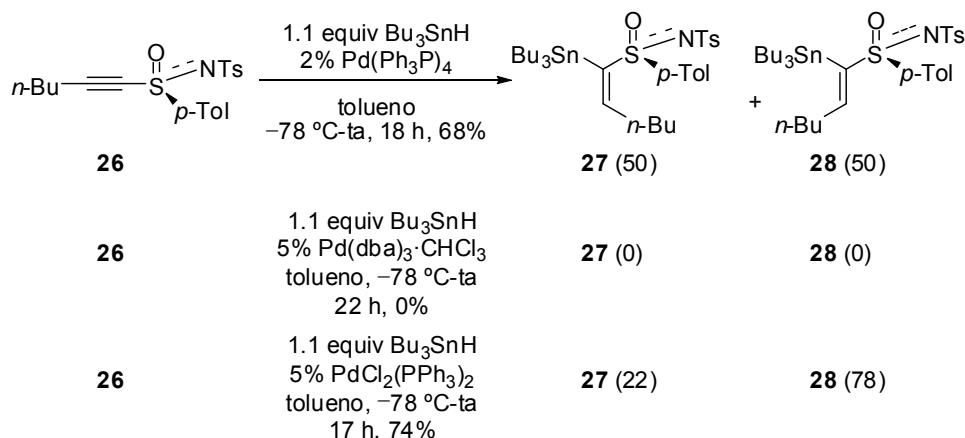


A partir del alquínil sulfóxido **2b** (395 mg, 1.8 mmol), *N*-tosil feniliminoyodinano (991 mg, 2.65 mmol, 1.5 equiv) y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (97 mg, 0.27 mmol, 0.15 equiv), siguiendo el procedimiento general (30 min) se obtuvo la sulfoximina **26**. La purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) condujo a la sulfoximina **26** (542 mg, 1.39 mmol, 77%) como un aceite incoloro.

Datos de **26**: $R_f = 0.24$ (30% EtOAc-hexano). ^1H RMN (400 MHz) δ 0.84 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.24-1.53 (m, 4 H, 2 CH_2), 2.32 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me-Ts), 7.25 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.33 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.87 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.87 ppm (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H).

⁶¹ (b) Leca, D.; Song, K.; Amatore, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 906-916.

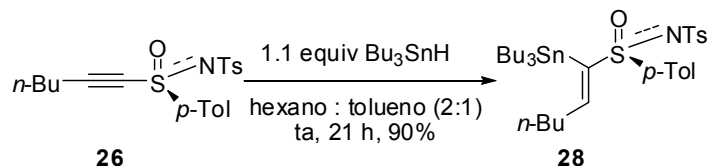
2.9.12.3. Síntesis de (–)-(S)-[(E)-1-(S-*p*-Tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)hex-1-enil]tributylestannano, **27**.



A partir de la sulfoximina **26** (82 mg, 0.211 mmol), Bu₃SnH (62 µl, 0.232 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0.004 mmol), siguiendo el procedimiento general (18 h), se obtuvieron los estannanos **27** y **28**. La purificación cromatográfica (2-20% EtOAc-hexano) condujo a **27** (48 mg, 0.071 mmol, 33%) y **28** (42 mg, 0.062 mmol, 29%) junto con una mezcla 13:87 de **27** y **28** (8 mg, 0.012 mmol, 6%) como aceites incoloros.

Datos de **27**: *R*_f = 0.27 (20% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = –92.1 (*c* = 1.90). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.71 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 0.86 (t, 9 H, *J* = 7.3 Hz, 3 CH₃), 1.02-1.56 (m, 22 H, 11 CH₂), 2.02-2.13 (m, 1 H, CH₂), 2.25-2.32 (m, 1 H, CH₂), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.41 (s, 3 H, CH₃-Ts), 6.30 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz, H-2), 7.16 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 7.72 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 7.75 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (75 MHz) δ 12.3 (3 CH₃), 13.6 (3 CH₂), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 21.6 (CH₃-Ts), 22.1 (CH₃), 27.2 (3 CH₂), 28.7 (3 CH₂), 28.9 (CH₂), 30.2 (CH₂), 31.0 (CH₂), 126.8 (2 C), 127.9 (2 C), 128.9 (2 C), 129.7 (2 C), 138.6, 141.1, 142.1, 143.9, 149.1, 159.8. IR (película): 2957, 2920, 2867, 2855, 1594, 1522, 1455, 1364, 1235, 1154, 1088, 1066, 1014, 873, 811, 741 cm^{–1}. EM (ES): 704 [M+Na]⁺, 682 [M+1]⁺.

2.9.12.4. Síntesis de (–)-(S)-[(Z)-1-(S-*p*-Tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)hex-1-enil]tributylestannano, **28**.

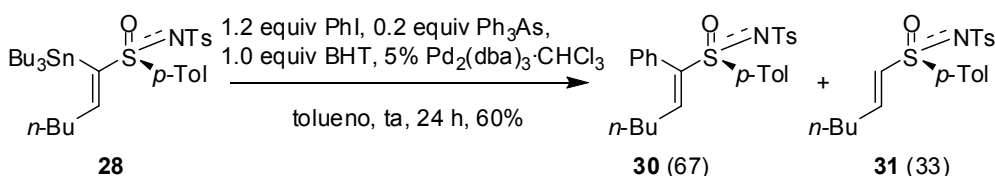


A una disolución de **26** (144 mg, 0.37 mmol) en 2 mL de hexano:tolueno (2:1) (5 mL/mmol sulfoximina), a temperatura ambiente bajo argón, se adicionó una disolución de Bu₃SnH recientemente destilado (0.11 ml, 0.407 mmol, 1.1 equiv), en 1 mL de hexano (3mL/mmol sulfoximina). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 21 h, y se evaporó el

disolvente para obtener **28**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo al estannano **28** (226 mg, 0.332 mmol, 90%) como un aceite incoloro.

Datos de **28**: $R_f = 0.20$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -41.2$ ($c = 1.20$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.82 (t, 9 H, $J = 7.2$ Hz, 3 CH₃), 0.87 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 0.98 (m, 2 H, CH₂), 1.16-1.38 (m, 20 H, 10 CH₂), 2.17 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.41 (s, 3 H, CH₃-Ts), 7.01 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H-2), 7.17 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 12.6 (3 CH₃), 13.6 (3 CH₂), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 21.6 (CH₃-Ts), 22.5 (CH₃), 27.0 (4 CH₂), 28.6 (3 CH₂), 30.8 (CH₂), 33.3 (CH₂), 126.7 (2 C), 128.5 (2 C), 128.9 (2 C), 129.7 (2 C), 135.7, 141.5, 142.0, 144.2, 145.7, 156.4. IR (película): 2957, 2926, 2867, 1595, 1522, 1456, 1367, 1318, 1236, 1154, 1089, 1064, 1015, 813, 744, 668 cm⁻¹. EM (ES): 704 [M+Na]⁺, 682 [M+1]⁺.

2.9.12.5. Síntesis de (+)-(S)-[(E)-1-Fenil-1-(S-*p*-tolil-N-tosilsulfoximinoil)]hex-1-eno, **30** y (-)-(R)-[(E)-1-(S-*p*-tolil-N-tosilsulfoximinoil)]hex-1-eno, **31**.



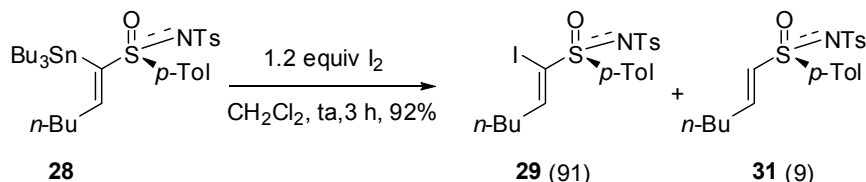
A partir del estannano **28** (87 mg, 0.128 mmol), yodobenceno (1.2 equiv, 16 μL , 0.148 mmol), BHT (28 mg, 0.128 mmol), y Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (7 mg, 0.006 mmol) en tolueno, siguiendo el procedimiento general (24 h), se obtuvo una mezcla 67:33 de **30** y **31**. La purificación cromatográfica (30-60% Et₂O-hexano) condujo a **30** (24 mg, 0.051 mmol, 40%) y **31** (10 mg, 0.026 mmol, 20%) como aceites incoloros.

Datos de **30**: $R_f = 0.28$ (60% Et₂O-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +3.9$ ($c = 0.76$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.80 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz, CH₃), 1.24 (m, 2 H, CH₂), 1.40 (m, 2 H, CH₂), 1.39 (q, 2 H, $J = 7.7$ Hz, CH₂), 1.98 (q, 2 H, $J = 7.4$ Hz, CH₂), 2.36 (s, 6 H, 2 CH₃ *p*-Tol y Ts), 6.97 (d, 2 H, $J = 7.1$ Hz, Ar-H), 7.14-7.30 (m, 8 H, H-2, Ar-H), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.84 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz), HSQC δ 13.7 (CH₃), 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 21.6 (CH₃-Ts), 22.2 (CH₂), 29.2 (CH₂), 30.3 (CH₂), 126.6 (2 C), 128.2 (2 C), 128.6 (2 C), 129.1 (2 C), 129.2, 129.5 (2 C), 131.4 (2 C), 133.7, 141.0, 141.5, 142.4, 144.7, 144.8 (2 C). IR (película): 2955, 2926, 2867, 1594, 1444, 1318, 1233, 1153, 1089, 813, 752, 700 cm⁻¹. EM (ES): 490 [M+Na]⁺, 468 [M+1]⁺.

Datos de **31**: $R_f = 0.44$ (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -19.5$ ($c = 1.09$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.21-1.43 (m, 4 H, 2 CH₂), 2.22 (q, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.41 (s, 3 H, CH₃-Ts), 6.37 (dt, 1 H, $J = 14.9, 1.6$ Hz, H-1), 6.93 (dt, 1 H, $J = 14.9, 6.8$ Hz, H-2), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.80 (d, 4 H, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.81 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz), HSQC δ 13.7 (CH₃), 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 21.6 (CH₃-Ts), 22.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 126.7 (2 CH Ar), 127.7 (2 CH Ar), 129.0 (CH=CH), 129.2 (2 CH Ar), 130.2 (2 CH Ar), 135.6, 141.0, 142.6, 145.1,

148.5. **IR** (película): 3052, 2958, 2929, 2872, 1678, 1626, 1596, 1494, 1455, 1403, 1381, 1318, 1236, 1184, 1153, 1063, 1015, 974, 924, 813, 745, 702, 667 cm^{-1} . **EM** (ES): 414 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 392 $[\text{M}+1]^+$.

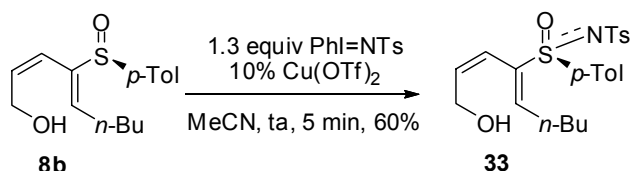
2.9.12.6. Síntesis de (+)-(S)-(Z)-1-(S-*p*-Tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)-1-yodohex-1-eno, **29**.



A partir del estannano **28** (155 mg, 0.228 mmol) y I_2 (70 ml, 0.274 mmol), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo **29**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo al yoduro **29** (94 mg, 0.20 mmol, 88%) y a la vinil sulfoximina **31** (3 mg, 0.009 mmol, 4%) como aceites incoloros.

Datos de **29**: $R_f = 0.31$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +41.2$ ($c = 0.77$). **^1H RMN (300 MHz)**, **COSY** δ 0.90 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 1.22-1.67 (m, 4 H, 2 CH_2), 2.29 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 2.37 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.42 (s, 3 H, CH_3 -Ts), 7.22 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, Ar), 7.47 (t, 1 H, $J = 7.1$ Hz, CH), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.82 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.85 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). **^{13}C RMN (75 MHz)**, **HSQC** δ 13.8 (CH_3), 21.5 (CH_3 *p*-Tol), 21.7 (CH_3 -Ts), 22.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 36.0 (CH_2), 100.6, 126.8 (2 C), 129.0 (2 C), 129.2 (2 C), 129.9 (2 C), 132.7, 140.8, 142.7, 145.6, 153.8. **IR** (película): 3026, 2955, 2927, 2867, 1595, 1455, 1320, 1236, 1154, 1088, 1064, 812, 748 cm^{-1} . **EM** (ES): 540 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 518 $[\text{M}+1]^+$.

2.9.12.7. Síntesis de (+)-(R)-2-(Z)-4-(Z)-4-(S-*p*-Tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)nona-2,4-dien-1-ol, **33**.

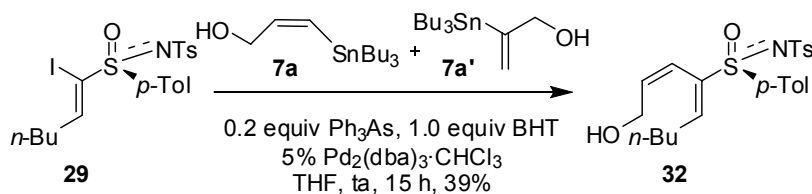


A partir del dienil sulfóxido **8b** (27 mg, 0.097 mmol), *N*-tosil feniliminoyodinano (47 mg, 0.126 mmol, 1.3 equiv) y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (4 mg, 0.010 mmol, 0.10 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 min) se obtuvo la sulfoximina **33**. La purificación cromatográfica (0-10% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a la dienil sulfoximina **33** (26 mg, 0.058 mmol, 60%) como un aceite incoloro.

Datos de **33**: $R_f = 0.14$ (10% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} = +73.6$ ($c = 0.92$). **^1H RMN (300 MHz)**, **COSY** δ 0.86 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.23-1.43 (m, 4 H, 2 CH_2), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.41 (s, 3 H, Me-Ts), 2.65-2.74 (m, 2 H, CH_2), 3.99 (dd, 1 H, $J = 13.4$, 3.4 Hz, H-1), 4.26 (dd, 1 H, $J = 13.4$, 3.9 Hz, H-1), 5.98 (t ap, 2 H, $J = 4.0$ Hz, H-2, H-3), 6.08 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.82 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.85 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). **^{13}C RMN (75 MHz)**, **HSQC** δ 13.8 (CH_3 -Bu), 21.5 (Me),

21.6 (Me), 22.4 (CH₂), 28.2 (CH₂), 31.0 (CH₂), 58.4 (C-1), 124.3, 126.5 (2 C), 127.9 (2 C), 129.2 (2 C), 129.9 (2 C), 135.2, 135.6, 137.4, 141.0, 142.7, 145.4, 148.5 (C-5). **IR** (película): 3499, 2956, 2928, 2867, 1735, 1596, 1454, 1316, 1303, 1233, 1153, 1088, 1065, 1013, 814 cm⁻¹. **EM** (ES): 917 [2M+Na]⁺, 470 [M+Na]⁺ (100%), 448 [M+1]⁺.

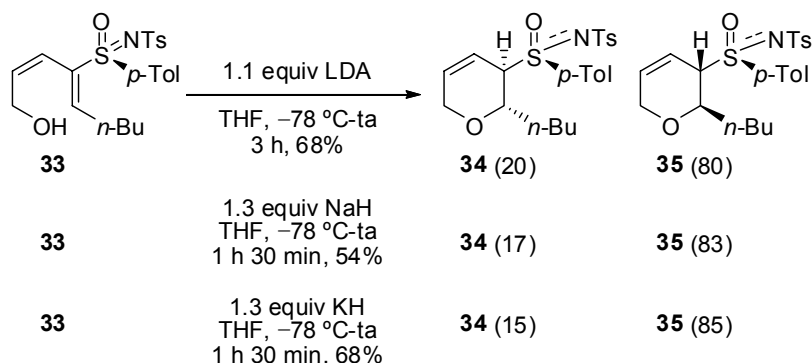
2.9.12.8. Síntesis de (+)-(R)-2-(Z)-4-(E)-4-(S-p-Tolil-N-tosilsulfoximinoil)nona-2,4-dien-1-ol, **32**.



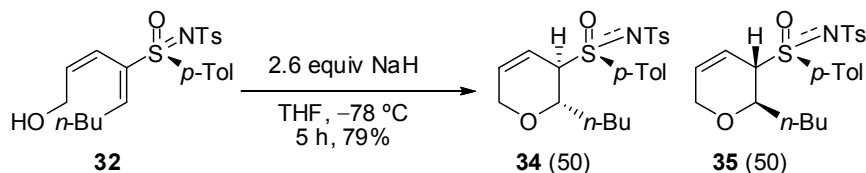
A partir del yoduro **29** (986 mg, 2.83 mmol), del estannano **7a** (1.2 equiv, 110 mg de mezcla 76:24 de **7a** y **7a'**, 0.24 mmol de **7a**), BHT (44 mg, 0.20 mmol), Ph₃As (12 mg, 0.04 mmol) y Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (10 mg, 0.01 mmol), siguiendo el procedimiento general (15 h), se obtuvo el dieno **32** como único isómero. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a **32** (35 mg, 0.078 mmol, 39%) como un aceite incoloro.

Datos de **32**: R_f = 0.37 (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ = +55.5 (c = 0.71). **¹H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.30 (sext, 2 H, J = 7.1 Hz, CH₂), 1.45 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, CH₂), 1.50-1.80 (sa, 1 H, OH), 2.10 (m, 2 H, CH₂), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.44 (s, 3 H, CH₃-Ts), 3.68 (ddd, 1 H, J = 13.4, 5.6, 1.2 Hz, H-1), 4.05 (dd, 1 H, J = 13.4, 7.8 Hz, H-1'), 5.69 (dm, 1 H, J = 11.2 Hz, H-3), 6.11 (ddd, 1 H, J = 11.2, 7.8, 5.6 Hz, H-2), 7.11 (t, 1 H, J = 7.1 Hz, H-5), 7.23 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 7.31 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.79 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.84 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz), HSQC** δ 13.7 (CH₃), 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 21.6 (CH₃-Ts), 22.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 59.3 (C-1), 117.9 (C-3), 126.5 (2 C), 128.4 (2 C), 129.2 (2 C), 129.9 (2 C), 133.7, 136.4, 140.4 (C-2), 141.0, 142.7, 145.0 (C-5), 145.3. **IR** (película): 3512, 2958, 2928, 2872, 1596, 1455, 1314, 1303, 1234, 1152, 1089, 1064, 814, 755, 702, 657 cm⁻¹. **EM** (ES): 470 [M+Na]⁺, 448 [M+1]⁺.

2.9.12.9. Síntesis de (-)-(2*S*,3*R*,*R_S*)-2-*n*-Butil-3-(*S*-*p*-tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **34 y (+)-(2*R*,3*S*,*R_S*)-2-*n*-Butil-3-(*S*-*p*-tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **35**.**



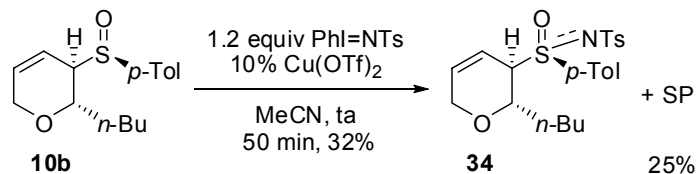
A partir de la dienil sulfoximina **33** (24 mg, 0.054 mmol) y NaH (2 mg, 0.07 mmol, 1.3 equiv) siguiendo el procedimiento general B (1 h 30 min), se obtuvo una mezcla 83:17 de **35** y **34**. La purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla inseparable 83:17 de **35** y **34** (13 mg, 0.029 mmol, 54%) como un aceite incoloro.



A partir de la dienil sulfoximina **32** (23 mg, 0.051 mmol) y NaH (4 mg, 0.133 mmol, 2.6 equiv) siguiendo el procedimiento general B (5 h), se obtuvo una mezcla 50:50 de **34** y **35**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla inseparable 50:50 de **34** y **35** (18 mg, 0.040 mmol, 79%) como un aceite incoloro. Tras varias cromatografías en un eluyente diferente (30-50% Et₂O-hexano) los dos isómeros pudieron separarse y caracterizarse.

Datos de **35**: $R_f = 0.26$ (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +146.0$ ($c = 0.86$). **¹H RMN (300 MHz, C₆D₆)** δ 0.75 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.05-1.78 (m, 6 H, 3 CH₂), 1.80 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 1.81 (s, 3 H, Me-Ts), 2.87 (ddd, 1 H, $J = 17.8, 3.2, 2.1$ Hz, H-6), 3.27 (ddd, 1 H, $J = 17.9, 5.1, 2.1$ Hz, H-6), 4.45 (ddd, 1 H, $J = 9.5, 4.2, 2.0$ Hz, H-2), 4.69 (td ap, 1 H, $J = 3.3, 1.5$ Hz, H-3), 5.28 (d, 1 H, $J = 10.3$ Hz, H-5), 6.20 (dddd, 1 H, $J = 10.3, 5.4, 3.2, 1.0$ Hz, H-4), 6.74 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 6.77 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.84 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 8.30 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). **NOESY-1D** H-2/H-3: 3%; H-2/CH₂(Bu): 3%; H-2/Ar-H: 2%; H-3/Bu: 1.4%; H-3/H-4: 1.4%; H-6 (3.27 ppm)/H-5: 5%, H-6 (3.27 ppm)/CH₂(Bu): 2%; H-6 (2.87 ppm)/H-5: 2.4%; H-6 (2.87 ppm)/H-3: 0.4%. **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**, **HSQC** δ 13.9 (CH₃-Bu), 21.5 (Me-*p*-Tol), 21.7 (Me-Ts), 22.3 (CH₂), 27.7 (CH₂), 31.0 (CH₂), 59.3 (CH₂), 65.9 (C-3), 69.2 (C-2), 116.2 (C-4), 126.6 (2 C), 129.2 (4 C), 129.9 (2 C), 130.8, 134.4 (C-5), 140.8, 142.8, 145.3. **IR** (película): 3392, 2956, 2929, 2867, 1596, 1454, 1316, 1237, 1152, 1088, 1065, 1016, 814, 753, 704 cm⁻¹. **EM** (ES): 917 [2M+Na]⁺ (100%), 470 [M+Na]⁺.

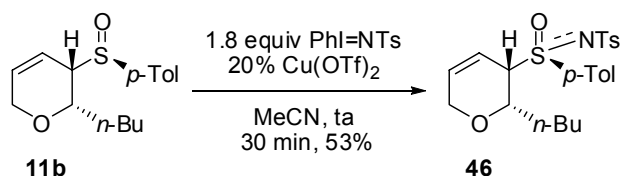
2.9.12.10. Síntesis de (-)-(2*S*,3*R*,*R*_S)-2-*n*-Butil-3-(*S*-*p*-tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **34**.



A partir del dihidropirano **10b** (158 mg, 0.568 mmol), *N*-tosil feniliminoyodinano (254 mg, 0.682 mmol) y Cu(OTf)₂ (21 mg, 0.057 mmol), siguiendo el procedimiento general (50 min) se obtuvo la sulfoximina **34**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a la sulfoximina **34** (80 mg, 0.179 mmol, 32%) como un sólido blanco, junto con sustrato de partida (40 mg, 0.144 mmol, 25%).

Datos de **34**: R_f = 0.26 (50% EtOAc-hexano). pf : 89-91 °C. $[\alpha]_D^{20} = -142.5$ ($c = 0.71$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.24-1.36 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.37-1.68 (m, 2 H, CH₂), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.40 (s, 3 H, Me-Ts), 3.38 (d, 1 H, $J = 18.1$ Hz, H-6), 3.84 (ddd, 1 H, $J = 18.1$, 4.9, 2.0 Hz, H-6), 4.43 (m, 1 H, H-3), 4.48 (dd, 1 H, $J = 9.8$, 4.8 Hz, H-2), 5.94 (ddd, 1 H, $J = 10.3$, 2.1, 1.0 Hz, H-4), 6.02 (d, 1 H, $J = 10.5$ Hz, H-5), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.86 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H). **¹H RMN (300 MHz, C₆D₆)** δ 0.84 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.19-1.39 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.40-1.56 (m, 2 H, CH₂), 1.80 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 1.82 (s, 3 H, Me-Ts), 2.97 (dt, 1 H, $J = 17.8$, 2.2 Hz, H-6), 3.34 (dq, 1 H, $J = 18.1$, 2.4 Hz, H-6), 4.66 (hept, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-3), 4.83 (t ap, 1 H, $J = 7.1$ Hz, H-2), 5.27 (dq, 1 H, $J = 10.2$, 1.5 Hz, H-5), 5.77 (dddd, 1 H, $J = 10.3$, 5.4, 3.2, 1.0 Hz, H-4), 6.74 (d, 2 H, $J = 9.7$ Hz, Ar-H), 6.77 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.85 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 8.28 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 13.9 (CH₃-Bu), 21.5 (Me-*p*-Tol), 21.7, 22.3, 27.6, 30.6, 59.2, 65.8, 70.1, 115.1, 126.6 (2 C), 129.2 (4 C), 130.0 (2 C), 130.8, 134.8, 141.1, 142.6, 145.4. **IR** (película): 2950, 2926, 2867, 1594, 1451, 1316, 1152, 1088, 1062, 1015, 940, 812, 753 cm⁻¹. **EM** (ES): 917 [2M+Na]⁺ (100%), 470 [M+Na]⁺. **Anal. calcd para C₂₃H₂₉NO₄S₂**: C, 61.72; H, 6.53; N, 3.13; S, 14.33. **Encontrado**: C, 61.53; H, 6.40; N, 3.20; S, 14.24.

2.9.12.11. Síntesis de (+)-(2*S*,3*S*,*R*_S)-2-*n*-Butil-3-(*S*-*p*-tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **46**.

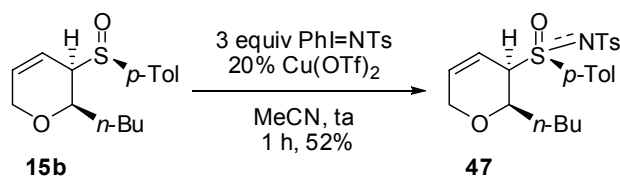


A partir del dihidropirano **11b** (13 mg, 0.047 mmol), *N*-tosil feniliminoyodinano (21 mg, 0.056 mmol) y Cu(OTf)₂ (4 mg, 0.01 mmol), siguiendo el procedimiento general (30 min) se

obtuvo la sulfoximina **46**. La purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) condujo a la sulfoximina **46** (11 mg, 0.025 mmol, 53%) como un sólido blanco que se recrystalizó en CH₂Cl₂-hexano.

Datos de **46**: R_f = 0.24 (30% EtOAc-hexano). **pf**: 102-104 °C. $[\alpha]^{20}_D$ = +131.6 (c = 1.12). **¹H RMN (300 MHz, C₆D₆)**, **COSY** δ 0.87 (t, 3 H, J = 6.9 Hz, CH₃), 1.17-1.46 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.79 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 1.81 (s, 3 H, Me-Ts), 1.90-2.06 (m, 2 H, CH₂), 3.06 (d, 1 H, J = 17.3 Hz, H-6), 3.24 (ddd, 1 H, J = 8.3, 5.4, 3.0 Hz, H-2), 3.36 (dd, 1 H, J = 17.6, 2.2 Hz, H-6), 4.91 (q ap, 1 H, J = 2.7 Hz, H-3), 5.29 (dd, 1 H, J = 10.2, 1.1 Hz, H-5), 6.38 (ddt, 1 H, J = 10.2, 5.7, 2.2 Hz, H-4), 6.69 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 6.77 (dd, 2 H, J = 8.0, 0.6 Hz, Ar-H), 7.81 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 8.29 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆)** δ 14.2 (CH₃-Bu), 21.0, 21.1, 22.8, 29.2, 32.7, 66.0, 66.1, 75.7, 120.7, 127.2 (2 C), 129.0 (2 C), 129.3 (2 C), 130.4 (2 C), 133.5, 134.0, 142.0, 142.8, 144.4. **IR** (KBr): 2956, 2927, 2855, 1597, 1313, 1228, 1200, 1155, 1088, 1058, 1014, 812, 751, 686, 659 cm⁻¹. **EM** (ES): 917 [2M+Na]⁺ (100%), 470 [M+Na]⁺. **Anal. calcd para C₂₃H₂₉NO₄S₂**: C, 61.72; H, 6.53; N, 3.13; S, 14.33. **Encontrado**: C, 62.01; H, 6.39; N, 3.09; S, 14.51.

2.9.12.12. Síntesis de (-)-(2*RS*,3*R*,*R_S*)-2-*n*-Butil-3-(*S*-*p*-tolil-*N*-tosilsulfoximinoil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **47**.



A partir del dihidropirano **15b** (12 mg, 0.043 mmol), *N*-tosil feniliminoyodinano (48 mg, 0.129 mmol) y Cu(OTf)₂ (4 mg, 0.008 mmol), siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo la sulfoximina **47**. La purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) condujo a la sulfoximina **47** (10 mg, 0.022 mmol, 52%) como un aceite incoloro.

Datos de **47**: R_f = 0.22 (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D$ = -63.8 (c = 0.26). **¹H RMN (300 MHz, C₆D₆)** δ 0.99 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.19-1.54 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.77 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 1.81 (s, 3 H, Me-Ts), 2.16 (m, 1 H, CH₂), 2.45 (m, 1 H, CH₂), 3.13 (d ap, 1 H, J = 17.3 Hz, H-6), 3.25 (dt, 1 H, J = 10.3, 2.9 Hz, H-2), 3.36 (dq, 1 H, J = 17.1, 2.4 Hz, H-6), 4.80 (m, 1 H, H-3), 5.27 (dq, 1 H, J = 10.3, 1.5 Hz, H-5), 5.94 (ddt, 1 H, J = 10.2, 5.7, 2.2 Hz, H-4), 6.67 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 6.77 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.84 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 8.32 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆)** δ 14.3 (CH₃-Bu), 21.0 (2 C), 22.8, 29.4, 32.5, 66.1 (2 C), 75.3, 113.7, 120.0, 127.1, 127.2, 127.3, 129.1 (2 C), 129.3 (2 C), 130.4 (2 C), 134.0, 142.0, 144.6. **IR** (película): 3016, 2961, 2926, 2854, 1596, 1456, 1378, 1302, 1263, 1183, 1149, 1088, 1064, 1015, 814, 761, 703, 681, 660 cm⁻¹. **EM** (ES): 917 [2M+Na]⁺ (100%), 470 [M+Na]⁺, 448 [M+1]⁺.

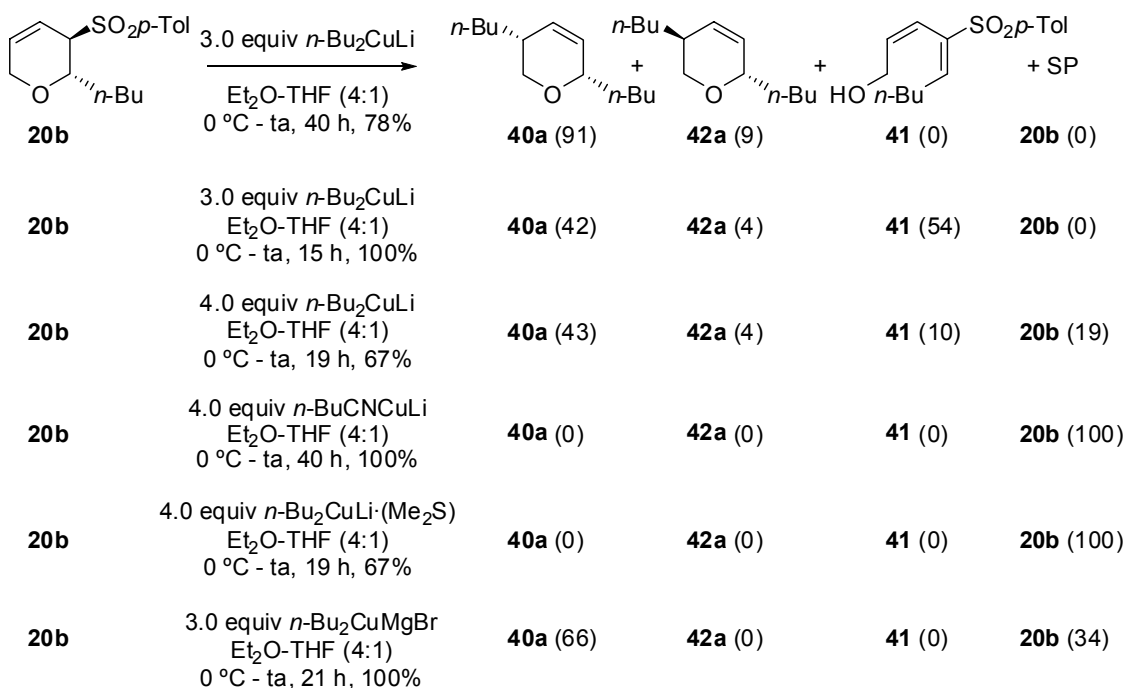
2.9.13. Desplazamientos alílicos sobre sulfonas y sulfoximinas con organocupratos.

2.9.13.1. Procedimiento general para la alquilación S_N2' de sulfonas y sulfoximinas alílicas.

En un matraz provisto de agitador magnético se generó una suspensión de sal de cobre [CuI, CuCN, CuBr·(Me₂S), (3 equiv)] en Et₂O anhidro (10 mL/mmol sulfona) y se desgasificó con argón durante 5-10 minutos. La suspensión se enfrió a -78 °C y se adicionaron 3-6 equiv de disolución del correspondiente organometálico. Se agitó la mezcla desde -78 hasta 0 °C y se añadió una disolución de sulfona o sulfoximina en Et₂O-THF (4:1) (5 mL/mmol). La reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente y se agitó hasta observar la desaparición del producto de partida (CCF). La mezcla se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (4 mL/mmol) y H₂O (4 mL/mmol) y se diluyó con Et₂O. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 4 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla adecuada de eluyentes.

2.9.13.2. Alquilación S_N2' de sulfonas alílicas.

2.9.13.2.1. Síntesis de (-)-(3*R*,6*R*)-3,6-Di-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **40a** y (2*Z*,4*E*)-4-(*p*-Tolilsulfonil)-nona-2,4-dien-1-ol, **41**.



A partir de la sulfona **20b** (23 mg, 0.078 mmol), CuI (45 mg, 0.234 mmol), butilitio (0.3 mL, 1.6 M, 0.468 mmol), siguiendo el procedimiento general (40 h) se obtuvo el dihidropirano **40a**. La purificación cromatográfica (2-5% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla 91:9 de **40a** y

42a (12 mg, 0.061 mmol, 78%) como aceite incoloro. Este resultado fue difícil de reproducir utilizando las condiciones descritas.

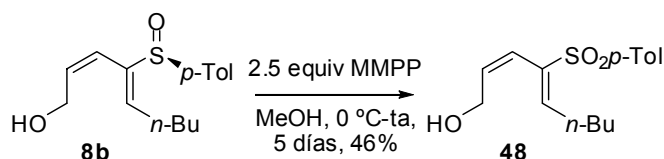
A partir de la sulfona **20b** (27 mg, 0.092 mmol), CuI (54 mg, 0.276 mmol), bromuro de butilmagnesio (0.68 mL, 0.81 M, 0.552 mmol, preparado a partir de virutas de magnesio y *n*-BuBr en Et₂O), siguiendo el procedimiento general (21 h) se obtuvo el dihidropirano **40a**. La purificación cromatográfica (2-5%-EtOAc-hexano) condujo a **40a** (12 mg, 0.061 mmol, 66%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (9 mg, 0.031 mmol, 34%).

Datos de **40a**: R_f = 0.48 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -11.1$ (c = 0.75). **¹H RMN (500 MHz)**, **COSY** δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃), 0.88 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, CH₃), 1.21-1.52 (m, 12 H, 6 CH₂), 1.92 (m, 1 H, H-3), 3.67 (d ap, 2 H, J = 3.9 Hz, H-2), 4.02 (hept, 1 H, J = 2.5 Hz, H-6), 5.59 (dt, 1 H, J = 10.3, 1.7 Hz, H-5), 5.78 (ddd, 1 H, J = 10.3, 4.5, 2.1 Hz, H-4). **¹³C RMN (125 MHz)**, **HSQC** δ 14.0 (CH₃), 14.1 (CH₃), 22.8 (CH₂), 22.9 (CH₂), 27.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 33.1 (CH₂), 34.8 (CH₂), 34.9 (C-3), 67.2 (C-2), 74.1 (C-6), 129.3 (C-5), 129.7 (C-4). **IR** (película): 2962, 2920, 2850, 1650, 1459, 1376, 1261, 1091, 1020, 800 cm⁻¹. **EM** (ES): 219 [M+Na]⁺, 197 [M+1]⁺.

Datos parciales de **42a**: R_f = 0.48 (10% EtOAc-hexano) **¹H RMN (500 MHz)** δ 4.14 (dd, 1 H, J = 4.5, 2.3 Hz, H-6).

Datos de **41**: R_f = 0.12 (30% EtOAc-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.86 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, CH₃), 1.21-1.45 (m, 4 H), 2.04 (qd, 2 H, J = 7.5, 1.1 Hz, CH₂), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.75 (dd, 2 H, J = 6.9, 1.1 Hz, H-1), 5.75 (dq, 1 H, J = 11.1, 1.2 Hz, H-3), 6.01 (dt, 1 H, J = 11.1, 6.9 Hz, H-2), 6.94 (td, 1 H, J = 7.6, 1.4 Hz, H-5), 7.29 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.68 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)**, **HSQC** δ 13.7 (CH₃), 21.6 (CH₃ *p*-Tol), 22.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 59.1 (C-1), 119.8 (C-3), 128.4 (2 C), 129.6 (2 C), 136.2, 137.6, 138.6 (C-2), 143.0 (C-5), 144.4. **IR** (película): 3479, 2956, 2930, 2872, 1688, 1597, 1457, 1400, 1312, 1301, 1288, 1139, 1088, 1036, 815 cm⁻¹. **EM** (ES): 317 [M+Na]⁺ (100%).

2.9.13.2.2. Síntesis de (2Z,4Z)-4-(*p*-Tolilsulfonyl)nona-2,4-dien-1-ol, **48**.

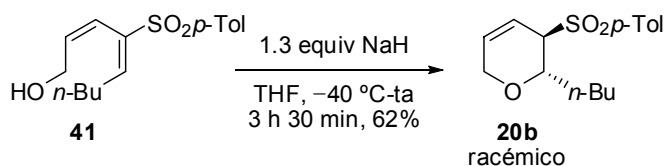


A partir del dieno **8b** (6 mg, 0.022 mmol) y MMPP (34 mg, 0.055 mmol) siguiendo el procedimiento general G (5 días), se obtuvo la sulfona **48**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a la sulfona **48** (3 mg, 0.01 mmol, 46%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (2 mg, 0.007 mmol, 33%).

Datos de **48**: R_f = 0.30 (50% EtOAc-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.23-1.45 (m, 4 H, 2 CH₂), 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.74 (q, 2 H, J = 7.2 CH₂), 3.95 (dd, 2 H, J = 6.7, 1.2 Hz, H-1), 5.88 (dt, 1 H, J = 11.3, 6.7 Hz, H-2), 5.94 (dd, 1 H, J = 8.0,

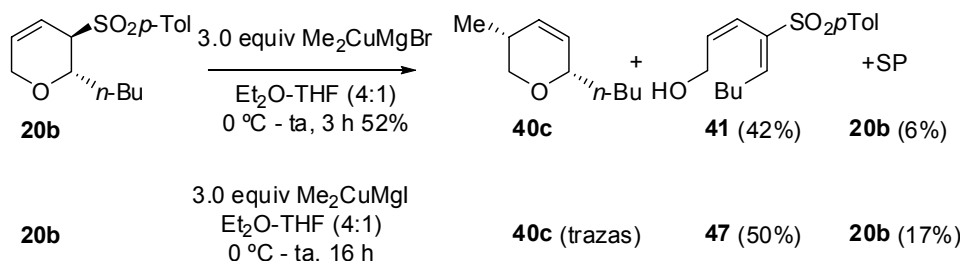
1.3 Hz, H-5), 6.14 (dq, 1 H, $J = 11.3, 1.5$ Hz, H-3), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.72 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H).

2.9.13.2.3. Síntesis de (±)-2-*n*-Butil-3-(*p*-tolilsulfonil)-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **20b**.



A partir del dieno **41** (32 mg, 0.109 mmol) y NaH (3 mg, 0.142 mmol) siguiendo el procedimiento general B (3 h 30 min) se obtuvo la sulfona racémica **20b**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-hexano) condujo a la sulfona racémica **20b** (20 mg, 0.068 mmol, 62%) como un aceite incoloro.

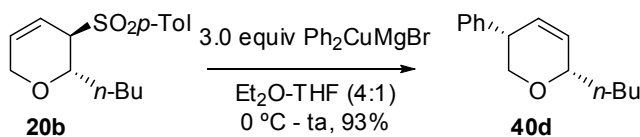
2.9.13.2.4. Síntesis de (-)-(3*R*,6*S*)-6-*n*-Butil-3-metil-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **40c**.



A partir de la sulfona **20b** (33 mg, 0.112 mmol), CuI (65 mg, 0.336 mmol), bromuro de metilmagnesio (0.32 mL, 2.13 M), siguiendo el procedimiento general (3 h) se obtuvo el dihidropirano **40c**. La purificación cromatográfica (5-30% CH₂Cl₂-hexano) condujo a **40c** (9 mg, 0.058 mmol, 52%) como un aceite incoloro, junto con *Z,E*-sulfonildieno **41** (14 mg, 0.048 mmol, 42%), y sustrato de partida (2 mg, 0.007 mmol, 6%).

Datos de **40c**: $R_f = 0.23$ (30% CH₂Cl₂-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -6.7$ ($c = 0.15$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH₃ Bu), 1.03 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.23-1.52 (m, 6 H, 3 CH₂), 2.12 (m, 1 H, H-3), 3.54 (ddd, 2 H, $J = 11.2, 2.5, 0.7$ Hz, H-2), 3.71 (dd, 1 H, $J = 11.1, 4.0$ Hz, H-2), 4.02 (quint, 1 H, $J = 2.3$ Hz, H-6), 5.57 (dt, 1 H, $J = 10.3, 1.7$ Hz, H-5), 5.73 (dddd, 1 H, $J = 10.3, 4.4, 2.2, 0.7$ Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0 (CH₃), 18.6, 22.8 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 34.8 (CH₂), 68.8, 73.8, 129.5, 130.5. IR (película): 2963, 2925, 2854, 1414, 1262, 1100, 1021, 865, 800, 661 cm⁻¹. EM (ES): 269 [2M+H₂O-Bu]⁺, 187 [M+1+MeOH]⁺.

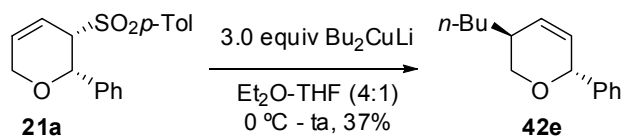
2.9.13.2.5. Síntesis de (-)-(3*S*,6*S*)-6-*n*-Butil-3-fenil-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **40d**.



A partir de la sulfona **20d** (41 mg, 0.139 mmol), CuI (81 mg, 0.417 mmol), bromuro de fenilmagnesio (1.3 mL, 0.65 M, 0.834 mmol, preparado a partir de virutas de magnesio y PhBr en Et₂O), siguiendo el procedimiento general (40 min) se obtuvo el dihidropirano **40d**. La purificación cromatográfica (5-10% CH₂Cl₂-hexano) condujo a **40d** (21 mg, 0.129 mmol, 93%) como un aceite incoloro.

Datos de **40d**: $R_f = 0.24$ (30% CH₂Cl₂-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -75.1$ ($c = 0.87$). **¹H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.91 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.24-1.69 (m, 6 H, 3 CH₂), 3.30 (quint, 1 H, $J = 3.5$ Hz, H-3), 3.82 (dd, 1 H, $J = 11.2, 3.2$ Hz, H-2), 3.94 (dd, 1 H, $J = 11.2, 4.4$ Hz, H-2), 4.11 (m, 1 H, H-6), 5.82-5.92 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.18-7.35 (m, 5 H, Ar-H). **¹³C RMN (125 MHz)** δ 14.0 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.7 (CH₂), 34.8 (CH₂), 41.2 (C-3), 69.2 (C-2), 73.8 (C-6), 126.5, 127.2, 128.2 (2 C), 128.4, (2 C), 131.0, 142.9. **IR** (película): 3028, 2959, 2926, 2859, 1491, 1453, 1262, 1086, 1021, 799, 757, 699 cm⁻¹. **EM** (ES): 239 [M+Na]⁺ (100%), 217 [M+1]⁺.

2.9.13.2.6. Síntesis de (3*S*,6*R*)-3-*n*-Butil-6-fenil-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **42e**.

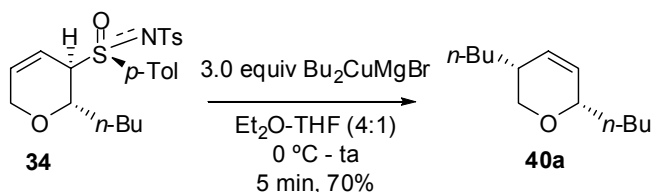


A partir de la sulfona **21a** (8 mg, 0.025 mmol), CuI (14 mg, 0.075 mmol), butilitio (0.1 mL, 1.6 M, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo el dihidropirano **42e**. La purificación cromatográfica (2-20% EtOAc-hexano) condujo a **42e** ligeramente impuro (2 mg, 0.009 mmol, 37%) como un aceite incoloro.

Datos parciales de **42e**: $R_f = 0.40$ (20% EtOAc-hexano). **¹H RMN (500 MHz), COSY** δ 0.90 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 1.20-1.35 (m, 6 H, 3 CH₂), 2.35 (m, 1 H, H-3), 3.42 (dd, 1 H, $J = 11.0, 8.8$ Hz, H-2), 4.04 (ddd, 1 H, $J = 11.2, 5.1, 1.0$ Hz, H-2), 5.06 (q ap, 1 H, $J = 2.5$ Hz, H-6), 5.75 (dt, 1 H, $J = 10.3, 2.2$ Hz, H-5), 5.87 (dtd, 1 H, $J = 10.2, 2.3, 1.2$ Hz, H-4), 7.25-7.45 (m, 5 H, Ar-H). **¹³C RMN (125 MHz), HSQC** δ 14.0 (CH₃), 22.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.3 (C-3), 69.3 (C-2), 76.6 (C-6), 127.4 (2 C), 127.8, 128.5 (2 C), 128.8 (C-5), 130.2 (C-4), 141.3. **EM** (ES): 239 [M+Na]⁺, 218 [M+2]⁺.

2.9.13.3. Alquilación S_N2' de sulfoximinas alílicas.

2.9.13.3.1. Síntesis de (-)-(3*R*,6*R*)-3,6-Di-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **40a**.

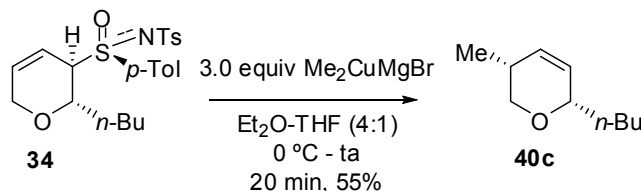


A partir de la sulfoximina **34** (20 mg, 0.045 mmol), CuI (26 mg, 0.135 mmol), bromuro de butilmagnesio (0.39 mL, 0.72 M, 0.27 mmol, preparado a partir de virutas de magnesio y *n*-

BuBr en Et₂O), siguiendo el procedimiento general (5 min) se obtuvo el dihidropirano **40a**. La purificación cromatográfica (5-30% CH₂Cl₂-hexano) condujo a **40a** (6 mg, 0.031 mmol, 70%) como un aceite incoloro.

Los datos obtenidos fueron idénticos a los obtenidos en la reacción con la sulfona **20b**.

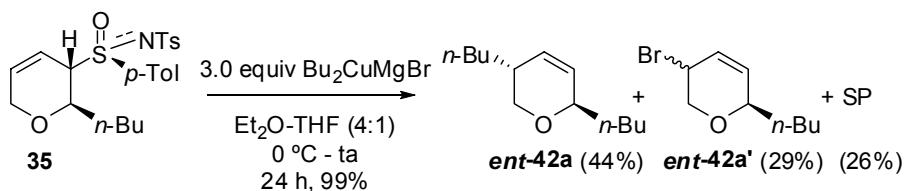
2.9.13.3.2. Síntesis de (-)-(3*R*,6*S*)-6-*n*-Butil-3-metil-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **40c**.



A partir de la sulfoximina **34** (32 mg, 0.071 mmol), CuI (41 mg, 0.213 mmol), bromuro de metilmagnesio (0.20 mL, 2.13 M, 0.426 mmol), siguiendo el procedimiento general (20 min) se obtuvo el dihidropirano **40c**. La purificación cromatográfica (2-10% EtOAc-hexano) condujo a **40c** (6 mg, 0.039 mmol, 55%) como un aceite incoloro.

Los datos obtenidos fueron idénticos a los obtenidos en la reacción con la sulfona **20b**.

2.9.13.3.3. Síntesis de (3*R*,6*R*)-3,6- Di-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **ent-42a**.



A partir de la sulfoximina **35** (15 mg, 0.034 mmol), CuI (20 mg, 0.102 mmol), bromuro de butilmagnesio (0.28 mL, 0.72 M, 0.204 mmol, preparado a partir de virutas de magnesio y *n*-BuBr en Et₂O), siguiendo el procedimiento general (24 h) se obtuvo el dihidropirano **ent-42a**. La purificación cromatográfica (5-30% CH₂Cl₂-hexano) condujo a **ent-42a** ligeramente impuro (4 mg, 0.015 mmol, 44%) como un aceite incoloro junto con una mezcla de productos bromados (4 mg, 0.01 mmol, 29%) y sustrato de partida (4 mg, 0.009 mmol, 26%).

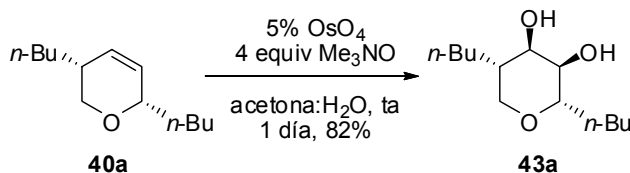
Datos parciales de **ent-42a**: R_f = 0.23 (30% CH₂Cl₂-hexano). ¹H RMN (500 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, CH₃), 0.90 (t, 3 H, J = 6.7 Hz, CH₃), 1.14-1.41 (m, 12 H, 6 CH₂), 1.94 (m, 1 H, H-3), 3.72 (dd, 1 H, J = 11.5, 8.3 Hz, H-2), 4.09-4.27 (m, 2 H, H-6, H-2), 5.73 (d ap, 1 H, J = 10.5 Hz, H-5), 5.96 (d ap, 1 H, J = 10.3 Hz, H-4). EM (ES): 219 [M+Na]⁺.

Datos de **ent-42a'** (isómero mayoritario): R_f = 0.47 (30% Et₂O-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃ Bu), 1.26-1.49 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.55-1.70 (m, 2 H, CH₂), 3.97 (dd, 1 H, J = 12.9, 2.7 Hz, H-2), 4.15 (dt, 1 H, J = 12.9, 1.5 Hz, H-2), 4.20 (m, 1 H, H-6), 4.53 (q ap, 1 H, J = 2.4 Hz, H-3), 5.75 (ddd, 1 H, J = 10.1, 1.6, 0.7 Hz, H-5), 6.00 (dddd, 1 H, J = 10.0, 4.9, 2.2, 1.2 Hz, H-4). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0, 22.7, 27.2, 34.4, 43.8, 69.8, 74.1,

126.4, 133.6. **IR** (película): 2956, 2920, 2850, 1732, 1441, 1259, 1071, 1029, 874 cm^{-1} . **EM** (ES): 283 $[\text{M}+2\text{MeOH}]^+$ (100%), 241 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2.9.14. Dihidroxilación y epoxidación de productos $\text{S}_{\text{N}}2'$.

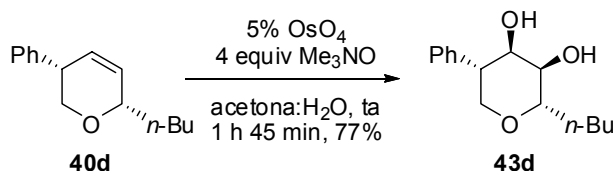
2.9.14.1. Síntesis de (–)-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,5-Di-*n*-butiltetrahidro-2*H*-pirano-3,4-diol, **43a**.



A partir del dihidropirano **40a** (25 mg, 0.127 mmol), Me_3NO (36 mg, 0.318 mmol) y OsO_4 [75 μL (2.5%), 0.006 mmol], siguiendo el procedimiento general de dihidroxilación (1 h 40 min), se obtuvo el diol **43a**. La purificación cromatográfica (0-20% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **43a** (24 mg, 0.104 mmol, 82%) como un sólido blanco.

Datos de **43a**: $R_f = 0.35$ (20% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). **pf**: 57-59 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -2.8$ ($c = 1.23$). **^1H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.87 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 0.88 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.23-1.51 (m, 12 H, 6 CH_2), 1.65-1.72 (m, 1 H, H-5), 2.10 (sa, 2 H, 2 OH), 3.45 (m, 2 H, H-2, H-4), 3.50 (dd, 1 H, $J = 11.8, 2.5$ Hz, H-6), 3.77 (dd, 1 H, $J = 11.7, 3.2$ Hz, H-6), 3.81 (t, 1 H, $J = 2.7$ Hz, H-3). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 14.0 (2 C, 2 CH_3), 22.8 (2 C, 2 CH_2), 27.7 (CH_2), 28.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 31.2 (CH_2), 41.8, 64.6, 69.6, 71.3, 76.6. **IR** (KBr): 3339, 2958, 2926, 2857, 1465, 1291, 1262, 1082, 1020, 801, 760 cm^{-1} . **EM** (ES): 253 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 198 $[\text{M}+2\text{-}2\text{OH}]^+$ (100%). **Anal. calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3$** : C, 67.79; H, 11.38. **Encontrado**: C, 67.72; H, 11.21.

2.9.14.2. Síntesis de (–)-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-*n*-Butil-5-feniltetrahidro-2*H*-pirano-3,4-diol, **43d**.

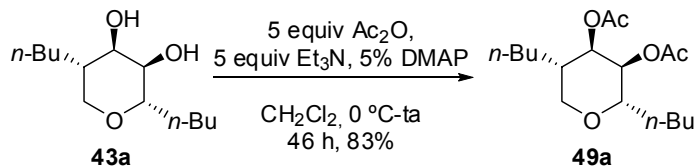


A partir del dihidropirano **40d** (18 mg, 0.083 mmol), Me_3NO (23 mg, 0.208 mmol) y OsO_4 [50 μL (2.5%), 0.004 mmol], siguiendo el procedimiento general de dihidroxilación (1 h 45 min), se obtuvo el diol **43d**. La purificación cromatográfica (0-20% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **43d** (16 mg, 0.064 mmol, 77%) como un sólido blanco.

Datos de **43d**: $R_f = 0.18$ (20% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). **pf**: 49-51 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -4.2$ ($c = 0.52$). **^1H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.91 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.29-1.54 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.60-1.68 (m, 2 H, CH_2), 2.23 (sa, 1 H, OH), 2.32 (sa, 1 H, OH), 3.08 (td, 1 H, $J = 6.3, 4.4$ Hz, H-5), 3.64 (m, 1 H, H-3), 3.79 (dd, 1 H, $J = 12.6, 6.0$ Hz, H-2), 3.84 (dd, 1 H, $J = 12.1, 6.0$ Hz, H-6), 3.91 (dd, 1 H, $J = 12.0, 4.4$ Hz, H-6), 4.09 (dd, 1 H, $J = 6.8, 2.9$ Hz, H-4), 7.21-7.40 (m, 5 H, Ar-H). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 14.0 (CH_3), 22.7 (CH_2), 27.8 (CH_2), 29.8 (CH_2), 46.4, 64.7, 69.5, 71.5, 76.8, 127.0, 128.5 (2 C), 128.7 (2 C), 139.6. **IR** (CHCl_3): 3369, 2950, 2932, 2861, 1495, 1454,

1376, 1215, 1106, 1080, 1006, 754, 700 cm^{-1} . **EM** (ES): 273 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). **Anal. calcd para** $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 71.97; H, 8.86. **Encontrado**: C, 71.85; H, 8.93.

2.9.14.3. Síntesis del diacetato de (–)-(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,5-Di-*n*-butiltetrahidro-2*H*-pirano-3,4-diol, **49a**.



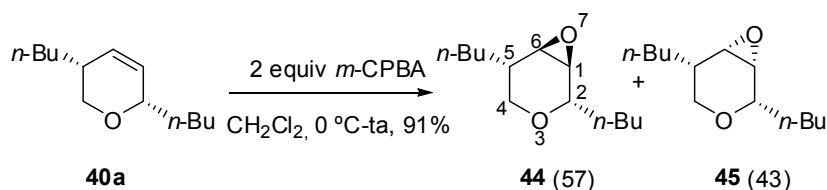
A una disolución fría (0 °C) de diol **43a** (16 mg, 0.069 mmol) en CH_2Cl_2 (0.7 mL, 10 mL/mmol), se adicionó Ac_2O (33 μL , 0.345 mmol), Et_3N (48 μL , 0.345 mmol) y DMAP (1 cristal). La reacción se agitó 15 min a 0 °C y después a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del producto de partida (CCF, 46 h). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y H_2O (3 mL/mmol). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 4 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5-10% EtOAc -hexano) para dar el diacetato **49a** (18 mg, 0.057 mmol, 83%) como un aceite incoloro.

Datos de **49a**: $R_f = 0.24$ (10% EtOAc -hexano). $[\alpha]_D^{20} = -9.4$ ($c = 1.42$). **^1H RMN (300 MHz)** δ 0.87 (t, 6 H, $J = 7.1$ Hz, 2 CH_3), 1.25-1.52 (m, 12 H, 6 CH_2), 1.73 (m, 1 H, H-5), 2.00 (s, 3 H, CH_3CO), 2.07 (s, 3 H, CH_3CO), 3.58 (dd, 1 H, $J = 11.7$, 2.2 Hz, H-6), 3.61 (m, 1 H, H-2), 3.77 (dd, 1 H, $J = 11.7$, 2.9 Hz, H-6), 4.78 (dd, 1 H, $J = 8.8$, 2.9 Hz, H-3), 5.17 (t, 1 H, $J = 3.5$ Hz, H-4). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 13.9, 14.0, 20.9, 21.1, 22.6, 22.7, 27.4, 28.5, 29.5, 31.0, 40.0, 65.4, 69.5, 70.9, 74.8, 170.1 (C=O), 170.2 (C=O). **IR** (película): 2956, 2932, 2864, 1747, 1467, 1371, 1246, 1224, 1050, 944 cm^{-1} . **EM** (ES): 337 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

2.9.14.4. Procedimiento general para la epoxidación de dihidropiranos.

A una disolución fría (0 °C) del correspondiente dihidropirano en CH_2Cl_2 anhidro (4 mL/mmol), se adicionaron 2 equiv de *m*-CPBA. La reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente y se agitó hasta observar la desaparición del producto de partida. La reacción se hidrolizó con disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaHCO_3 (4 mL/mmol) y con disolución saturada de NaCl . La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla adecuada de eluyentes.

2.9.14.5. Síntesis de (–)-(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2,5-Di-*n*-butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptano, **44 y (–)-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2,5-Di-*n*-butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptano, **45**.**



A partir del dihidropirano **40a** (6 mg, 0.031 mmol) y *m*-CPBA (15 mg, 0.062 mmol), siguiendo el procedimiento general (18 h), se obtuvo una mezcla 57:43 de epóxidos **44** y **45**. La purificación cromatográfica (0-10% EtOAc-hexano) condujo a **44** (3.5 mg, 0.016 mmol, 52%) y **45** (2.5 mg, 0.012 mmol, 39%) como aceites incoloros.

Datos de **44**: $R_f = 0.37$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -15.3$ ($c = 0.19$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.90 (t, 6 H, $J = 7.1$ Hz, 2 CH₃), 1.26-1.47 (m, 8 H, 4 CH₂), 1.50-1.68 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.85 (m, 1 H, H-5), 2.95 (d, 1 H, $J = 4.4$ Hz, H-6), 3.10 (dd ap, 1 H, $J = 3.4, 0.7$ Hz, H-1), 3.37 (dq, 1 H, $J = 11.7, 1.0$ Hz, H-4), 3.48 (dd, 1 H, $J = 11.6, 3.3$ Hz, H-4), 3.74 (t, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-2). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0 (2 CH₃), 22.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 27.3 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 33.3 (CH₂), 34.2, 54.3, 54.7, 63.1, 74.1. IR (película): 2959, 2928, 2860, 1460, 1429, 1376, 1262, 1135, 1108, 1029, 800 cm⁻¹. EM (ES): 235 [M+Na]⁺ (100%).

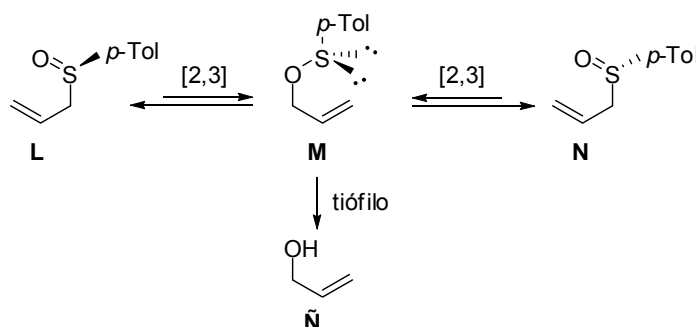
Datos de **45**: $R_f = 0.29$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -21.7$ ($c = 0.12$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 0.90 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.26-1.43 (m, 8 H, 4 CH₂), 1.57-1.69 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.85-1.93 (m, 1 H, H-5), 3.13 (dd, 1 H, $J = 4.4, 2.2$ Hz, H-1), 3.30 (dd, 1 H, $J = 11.3, 5.0$ Hz, H-4), 3.32 (m, 1 H, H-6), 3.36 (dd, 1 H, $J = 11.5, 5.9$ Hz, H-4), 3.78 (ddd, 1 H, $J = 7.6, 6.5, 2.4$ Hz, H-2). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0 (2 CH₃), 22.7 (CH₂), 22.9 (CH₂), 27.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 30.5 (CH₂), 33.7, 53.7, 53.8, 64.4, 72.3. IR (película): 2956, 2927, 2855, 1460, 1379, 1261, 1121, 1099, 1071, 906, 874, 800, 789 cm⁻¹. EM (ES): 230 [M+H₂O]⁺ (100%).

ESTUDIO DE LA TRANSPOSICIÓN
SIGMATRÓPICA DE SULFINIL DIHIDROPIRANOS.
APLICACIONES SINTÉTICAS

3.1. INTRODUCCIÓN.

La reacción de transposición sigmatrópica [2,3] de sulfóxidos alílicos fue descubierta y desarrollada para la síntesis de alcoholes alílicos por Mislow,⁸⁴ Braverman⁸⁵ y Evans.⁸⁶ La reacción de transposición de Mislow-Braverman-Evans es un proceso reversible que puede dar lugar a la racemización de sulfóxidos alílicos **L**, a través de los sulfenatos intermedios **M**, que pueden convertirse en los sulfóxidos enantiómeros **N** (Esquema 3.1).⁸⁷ La presencia de un agente tiófilo adecuado puede dar lugar a la ruptura del enlace O-S del sulfenato, haciendo el proceso irreversible eliminando el átomo de azufre del producto final para obtener un alcohol alílico **Ñ**.

Esquema 3.1



Los alcoholes alílicos son subestructuras de gran importancia en múltiples productos bioactivos y a la vez herramientas sintéticas de gran utilidad ya que pueden sufrir una gran diversidad de transformaciones químicas para crear nuevas funcionalidades (Figura 3.1).⁸⁸ La conversión de sulfóxidos en alcoholes alílicos ha sido ampliamente utilizada en síntesis ya que permite aprovechar las propiedades del sulfóxido como auxiliar quiral y resulta un procedimiento sencillo para eliminar el grupo sulfinilo que normalmente no se encuentra presente en las estructuras finales de los objetivos sintéticos.⁸⁹

⁸⁴ (a) Rayner, D. R.; Miller, E. G.; Bickart, P.; Gordon, A. J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3138-3139. (b) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869-4876.

⁸⁵ Braverman, S.; Stabinsky, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 270-271.

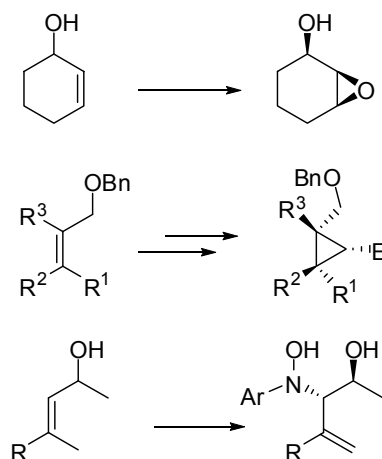
⁸⁶ Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4956-4957.

⁸⁷ (a) Braverman, S. In *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, S., Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Ed.; John Wiley & Sons, New York: 1988, p 717. (b) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147-155.

⁸⁸ (a) Adam, W.; Wirth, T. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 703-710. (b) Adam, W.; Bottke, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9846-9847. (c) Fournier, J. F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140-13141. (d) Griesbeck, A. G.; El-Idreesy, T. T.; Lex, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10615-10622. (e) Chen, Q.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11965-11972.

⁸⁹ Para ejemplos recientes. véase: (a) Koprowski, M.; Krawczyk, E.; Skowrońska, A.; McPartlin, M.; Choi, N.; Radojevic, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1105-1118. (b) Chuard, R.; Giraud, A.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4323-4325. (c) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7519-7523. (d) Wang, T.; Love, J. *Synthesis* **2007**, 2237-2239.

Figura 3.1



La obtención de sulfóxidos alílicos en la reacción de ciclación de hidroxi sulfinil dienos estudiada en nuestro grupo despertó el interés por explorar este proceso para los 3-sulfinil dihidropiranos obtenidos de configuración relativa 2,3-*cis* y 2,3-*trans*. La transformación de sulfóxidos a alcoholes alílicos abriría nuevas posibilidades de transformaciones asimétricas sobre los anillos de dihidropirano, ampliando las posibles aplicaciones sintéticas de estos intermedios. Dentro de este contexto, el primer objetivo era desarrollar el estudio iniciado anteriormente en nuestro grupo sobre la transposición sigmatrópica [2,3] de 3-sulfinil dihidropiranos y a partir de este proceso, examinar posibles aplicaciones sintéticas de los sustratos obtenidos. Considerando estos objetivos generales, este capítulo se dividirá en dos grandes apartados:

- 1) Estudio de la transposición sigmatrópica de 3-sulfinil dihidropiranos
- 2) Aplicaciones sintéticas de dihidropiranil sulfóxidos alílicos

3.2. ESTUDIO DE LA TRANSPOSICIÓN SIGMATRÓPICA DE 3-SULFINIL DIHIDROPIRANOS.

3.2.1. ANTECEDENTES GENERALES.

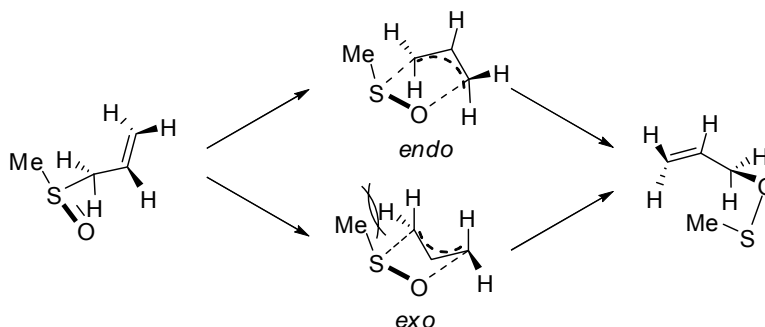
La transposición de Mislow-Braverman-Evans es una ruta altamente efectiva para acceder a alcoholes alílicos. Debido a su mecanismo pericíclico se puede lograr un alto control de la geometría del doble enlace y es posible la transferencia de quiralidad C-C y S-C. Estas características han hecho que el proceso haya resultado de gran interés, especialmente con objetivos sintéticos.

Normalmente el equilibrio sulfóxido-sulfenato se encuentra desplazado hacia el sulfóxido, aunque se ha descrito algún caso en que se desplaza hacia el sulfenato.⁹⁰ El estado

⁹⁰ Satoh, T.; Motohashi, S.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2889-2892.

de transición que rige el proceso es cíclico de tipo sobre de cinco miembros, y la transferencia de quiralidad viene determinada por las energías relativas de las posibles estructuras de transición *endo* y *exo* (Figura 3.2). Mediante cálculos teóricos Jorgensen y col. observaron que la estructura *endo* está favorecida respecto a la *exo*, en la que el enlace C-S exocíclico está eclipsado con un hidrógeno de C-1. En general para sistemas sencillos el estado de transición *endo* es el preferido.⁹¹ De esta manera se minimizan las interacciones no enlazantes y en el caso de sistemas más sustituidos normalmente esto requiere una disposición pseudoecuatorial de los sustituyentes en C-1 y C-3 para evitar interacciones alílicas 1,3.⁹²

Figura 3.2



El proceso de transposición sigmatrópica ocurre de forma suprafacial y en general la configuración preferida es la que conduce a dobles enlaces *E* aunque existe alguna excepción.⁹³ La configuración del azufre no afecta a la estereoquímica de la transposición, sólo varía la posición del sustituyente del azufre en el estado de transición.⁹⁴

La constante de velocidad de la conversión sulfóxido-sulfenato presenta una dependencia marcada con el disolvente. Al aumentar la polaridad disminuye la constante de velocidad ya que el sulfóxido se encuentra más solvatado y por tanto más estabilizado por lo que la energía para alcanzar el estado de transición aumenta. Sin embargo la ruptura de las interacciones con el disolvente hace aumentar el término entropía haciendo que el proceso sea favorable en disolventes polares.^{84b} La reacción inversa no se ve tan afectada por la polaridad del disolvente ya que el sulfenato es menos polar. En el estado de transición las interacciones con el disolvente son similares a las del sulfóxido, aunque la polaridad del estado de transición

⁹¹ (a) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9077-9078. (b) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6682-6683.

⁹² (a) Goodwin, T. E.; Ratcliff, D. G.; Crowder, C. M.; Seitzinger, N. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 815-820. (b) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Restelli, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, *115*, 637-641.

⁹³ (a) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 563-572. (b) Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2779-2780. Para un ejemplo de obtención de doble enlace *Z*, véase: (c) Brownbridge, P.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2125-2132.

⁹⁴ Aggarwal, V. K.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 101-104.

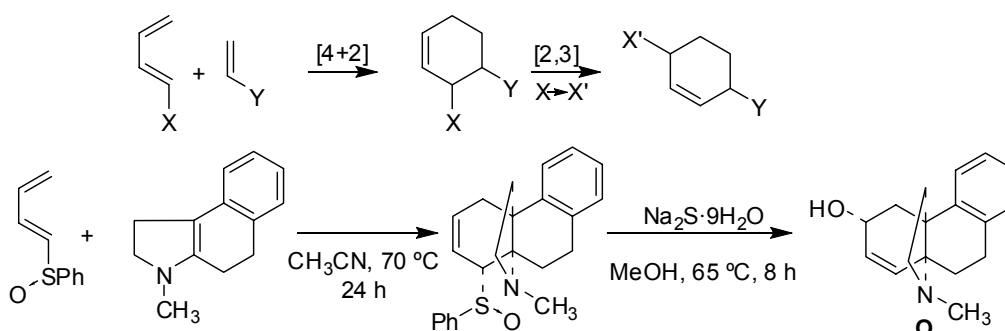
⁸⁴ (b) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869-4876.

es parecida a la del sulfenato, el oxígeno mantiene el carácter de sulfóxido, por lo que aun puede existir enlace de hidrogeno con el disolvente.

Existen multitud de ejemplos de aplicaciones de transposición sigmatrópica [2,3] sulfóxido sulfenato con objetivos sintéticos desde su descubrimiento en 1968. A continuación se muestran algunos de los múltiples ejemplos que se encuentran en la bibliografía.

Evans y col. ya en 1972, mostraron la complementariedad de las reacciones de cicloadición [4+2] y los procesos de transposición sigmatrópica [2,3] en síntesis. La utilización conjunta de estos dos procesos lleva a ciclohexenos sustituidos difícilmente accesibles por cicloadición directa. Esta metodología se aplicó a la síntesis de estructuras **O** derivadas del Hasubanano (Esquema 3.2).^{95,96}

Esquema 3.2



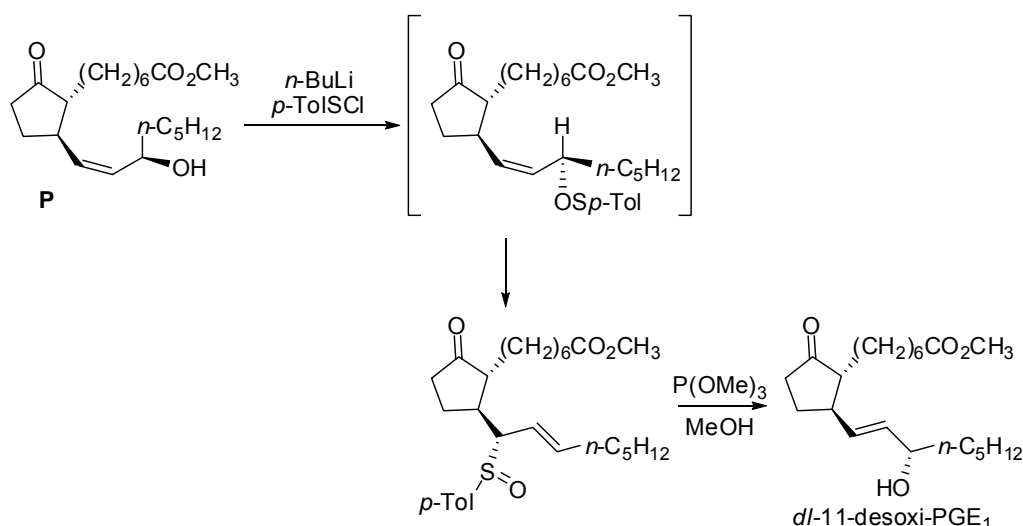
En 1974 *Untch y col.* describieron la síntesis total estereoselectiva de prostaglandinas E_1 utilizando la transformación sulfenato-sulfóxido estereoespecífica (Esquema 3.3).⁹⁷ Para modificar la estereoquímica del producto **P** obtenido de la adición de un vinilcuprato sobre la enona de partida, se preparó el sulfenato intermedio que mediante una transposición sigmatrópica dio el sulfóxido alílico correspondiente de forma estereoespecífica. El sulfóxido a su vez, se transformó en el alcohol alílico deseado con exceso de $P(OMe)_3$ en MeOH llevándose a cabo la secuencia de dos pasos con total estereoespecificidad.

⁹⁵ Evans, D. A.; Bryan, C. A.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2891-2892.

⁹⁶ Para una revisión sobre el uso combinado de reacciones Diels-Alder y procesos de transposición sigmatrópica en síntesis, véase: Neuschütz, K.; Velker, J.; Neier, R. *Synthesis* **1998**, 227-255.

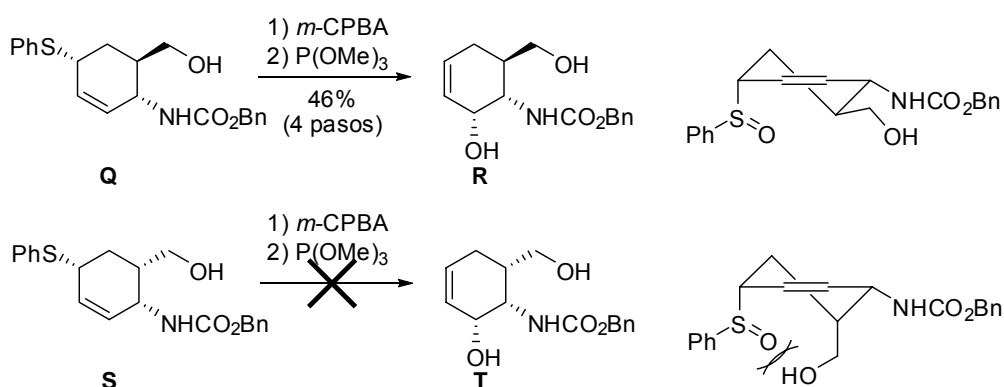
⁹⁷ Miller, J. G.; Kurz, W.; Untch, K. G.; Stork, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6774-6775.

Esquema 3.3



Dentro de un estudio de preparación y aplicación a reacciones Diels-Alder de 1,3-dienos heterosustituídos con grupos de nitrógeno y de azufre, *Overman y col.* examinaron la reactividad en la reacción de transposición de los aductos obtenidos en la cicloadición.⁹⁸ Encontraron diferencias de reactividad según la estereoquímica relativa de los productos. En el caso de la estructura **Q**, la reacción funcionaba dando el producto esperado con buen rendimiento (Esquema 3.4), mientras que en el caso del epímero en C-6 **S**, el conformero de ciclohexeno que situaba el sulfóxido en la posición axial requerida para la transposición, estaba desfavorecido por interacción 1,3-diaxial con el sustituyente *cis* en C-6 bloqueando totalmente el proceso.

Esquema 3.4

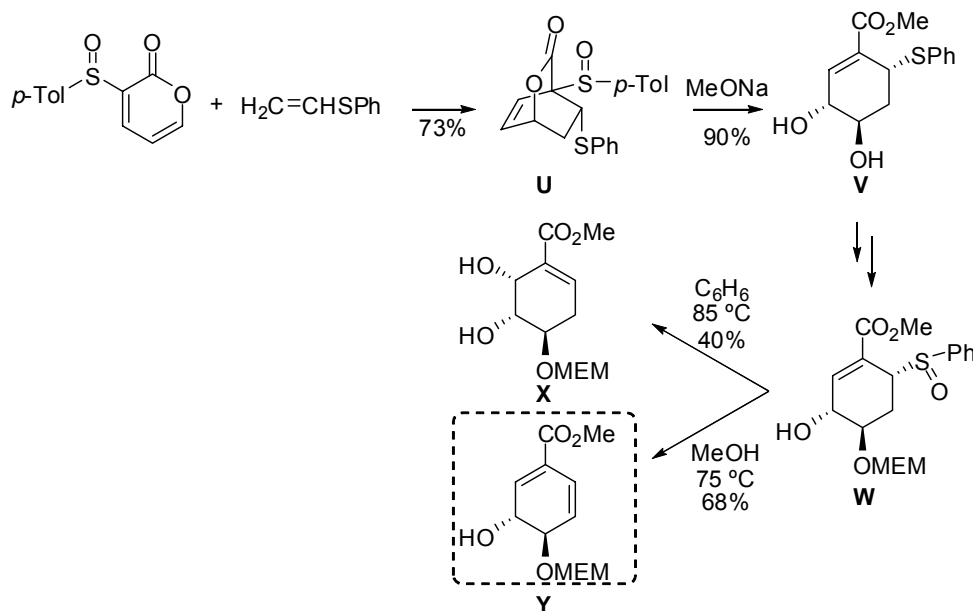


El efecto del disolvente sobre el proceso puede apreciarse en el trabajo descrito por *Posner y col.* en año 1987 dirigido a la síntesis formal total del ácido (\pm)-Corísmico (Esquema

⁹⁸ Overman, L. E.; Petty, C. B.; Ban, T.; Huang, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6335-6337.

3.5).⁹⁹ A partir de una cicloadición Diels-Alder entre una sulfinil pirona y fenil vinil tioéter se obtuvo el aducto **U** que tras metanolisis y transposición sigmatrópica [2,3] espontánea condujo al diol **V**. El sulfóxido intermedio **W** se transformó mediante pirólisis en MeOH en el intermedio conocido **Y** para completar la síntesis formal total del producto natural. Es destacable que al llevar a cabo el proceso pirolítico en benceno, el producto obtenido era el triol **X** a través de una transposición sigmatrópica [2,3] en lugar del producto de eliminación *sin*.

Esquema 3.5



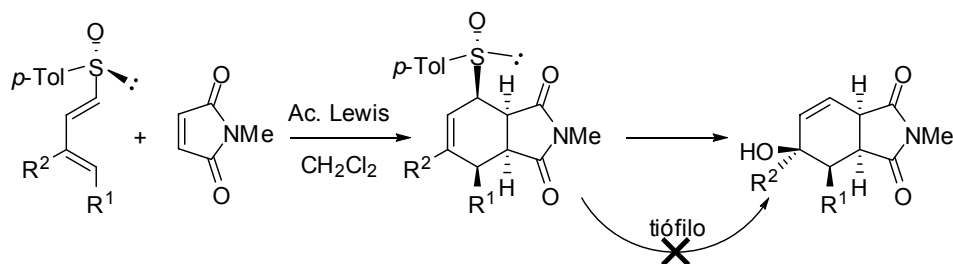
En 1994 *García Ruano y col.* emplearon un proceso tándem cicloadición Diels-Alder transposición sigmatrópica [2,3] para acceder a ciclohexenoles a partir de 1-*p*-tolilsulfinil dienos enantiopuros.¹⁰⁰ La reacción del dienil sulfóxido con *N*-metilmaleimida (NMM) en presencia de ácido de Lewis condujo a mezclas de sulfóxido alílico y alcohol alílico procedente de la transposición sigmatrópica del sulfóxido (Esquema 3.6). Empleando un exceso de NMM que actuaba como tiófilo, se atrapaba de forma efectiva el sulfenato intermedio para obtener exclusivamente el alcohol alílico. Cabe destacar que los intentos de llevar a cabo la transposición sigmatrópica de forma independiente sobre el sulfóxido en condiciones previamente descritas, con Na₂S·9H₂O, P(OMe)₃ o piperidina sólo llevaron a la recuperación del sulfóxido de partida inalterado. Esta metodología ha sido empleada por este grupo con diferentes sustratos para dar lugar estereoselectivamente a estructuras con distinta funcionalización.¹⁰¹

⁹⁹ Posner, G. H.; Haces, A.; Harrison, W.; Kinter, C. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4836-4841.

¹⁰⁰ Arce, E.; Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3421-3426.

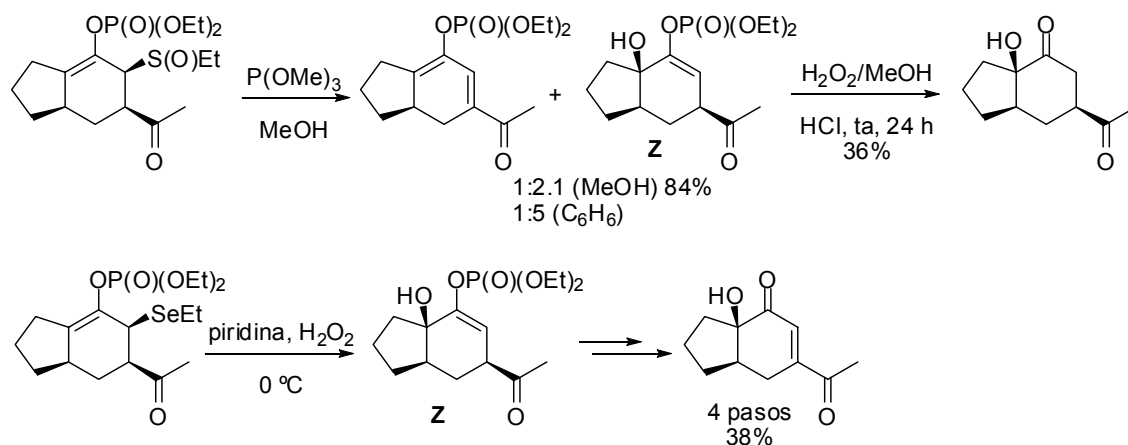
¹⁰¹ (a) Blasco, S.; Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L.; Martín, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3473-3477. (b) Arribas, C.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3165-3168 y referencias allí citadas.

Esquema 3.6



La transposición sigmatrópica [2,3] se ha aplicado también a selenóxidos, como muestra el ejemplo descrito por Skowrońska y col. en 2001, en el que a partir de alil sulfóxidos y selenóxidos bi- o tricíclicos se obtuvieron alcoholes alílicos bi- o tricíclicos funcionalizados y las correspondientes α -hidroxi cetonas.^{89a} Para los sulfóxidos en algunos casos según la acidez del protón en β la reacción de eliminación podía resultar competitiva para dar el dieno conjugado incluso con una base débil como el fosfito de trimetilo. De nuevo un cambio de disolvente de metanol a benceno mejoró de forma considerable la selectividad a favor de la transposición [2,3] respecto a la eliminación 1,2 (Esquema 3.7). Los selenóxidos resultantes de la oxidación de los sustratos de partida dan fácilmente y de forma estereoespecífica el mismo alcohol aliático **Z** obtenido desde los sulfóxidos. Este alcohol puede convertirse en la correspondiente cetona saturada o insaturada mediante diferentes transformaciones.

Esquema 3.7

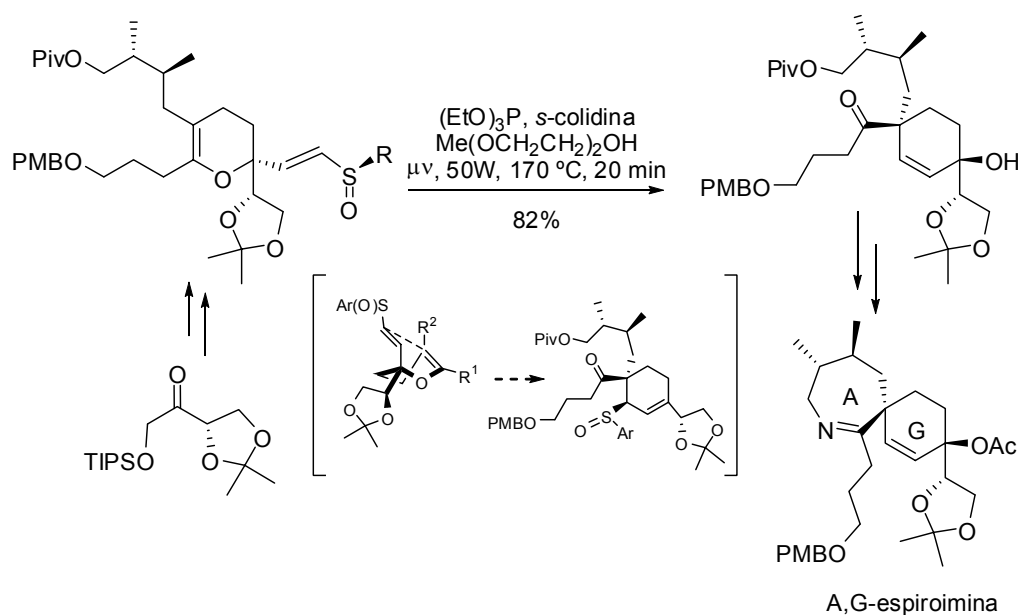


Más recientemente Zakarian y col. emplearon una estrategia tándem combinando transposiciones de Claisen y Mislow-Braverman-Evans asistida por microondas para la síntesis de la unidad A,G-espiroimínica del producto natural pinnatoxina A.^{89c}

⁸⁹ (a) Koprowski, M.; Krawczyk, E.; Skowrońska, A.; McPartlin, M.; Choi, N.; Radojevic, S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1105-1118.

⁸⁹ (c) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7519-7523.

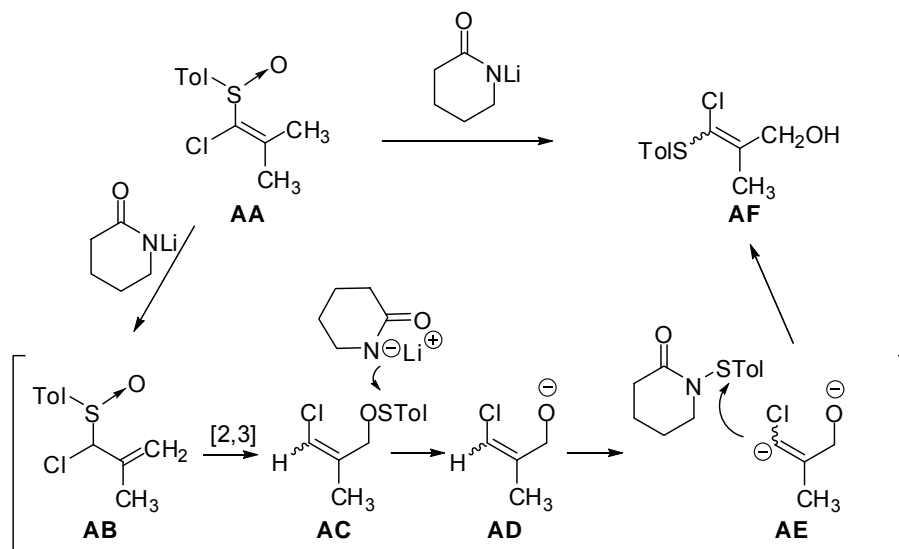
Esquema 3.8



En 2006 *Satoh y col.* describieron el primer ejemplo de transposición de Mislow-Braverman-Evans en el que se retenía el átomo de azufre en el carbono original (Esquema 3.9).¹⁰² El mecanismo propuesto por los autores implicaba en primer lugar una isomerización del vinil sulfóxido **AA** al alil sulfóxido **AB** con una base fuerte, a continuación una transposición sigmatrópica [2,3] conduciría al sulfenato alílico **AC**. La base atacaría al grupo toilsulfanil y se transferiría desde el oxígeno al nitrógeno para dar el alcóxido **AD** y 1-(*p*-tolilsulfanil)piperidin-2-ona. El hidrógeno del carbono vinílico que soporta el cloro se eliminaría con la base para dar el alquenil anión **AE**, que atacaría al grupo sulfanilo para dar el producto final **AF**. De esta manera el azufre quedaría de nuevo sobre el carbono inicial.

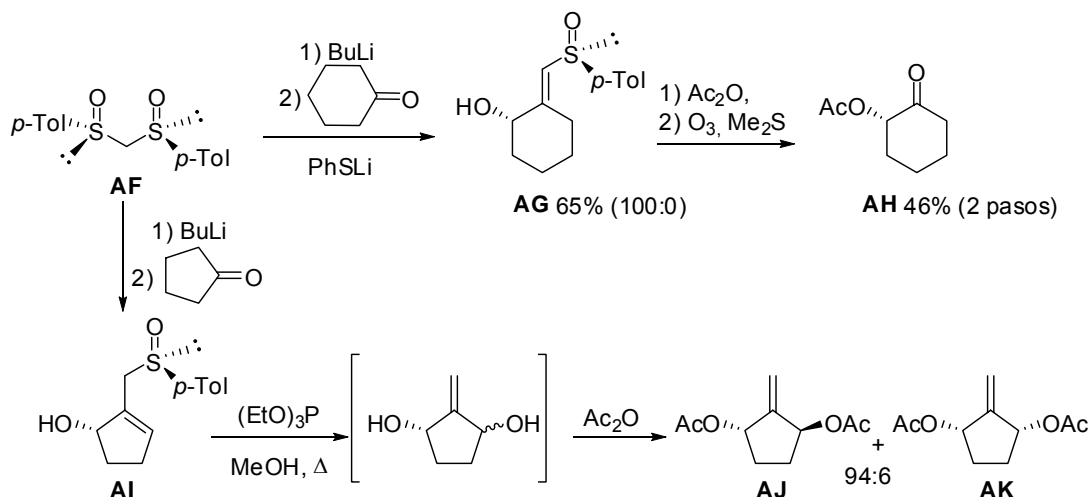
¹⁰² Satoh, T.; Miyagawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1981-1983.

Esquema 3.9



Un ejemplo reciente descrito por *Malacria y col.* emplea reacciones de transposición sigmatrópica en dominó para la síntesis estereoselectiva de alcoholes alílicos. A partir de cetonas cíclicas y bis- sulfóxidos **AF** a través de reacciones dominó combinando pasos aniónicos y concertados, se obtuvieron alcoholes alílicos cíclicos enantiopuros (Esquema 3.10). Se logró una transferencia de quiralidad total probablemente por efecto cooperativo de los dos sulfóxidos.¹⁰³ Dependiendo del tamaño del anillo ambos sulfóxidos pueden convertirse en alcoholes, dando lugar a alcoholes **AJ** bis-alílicos con simetría C_2 .

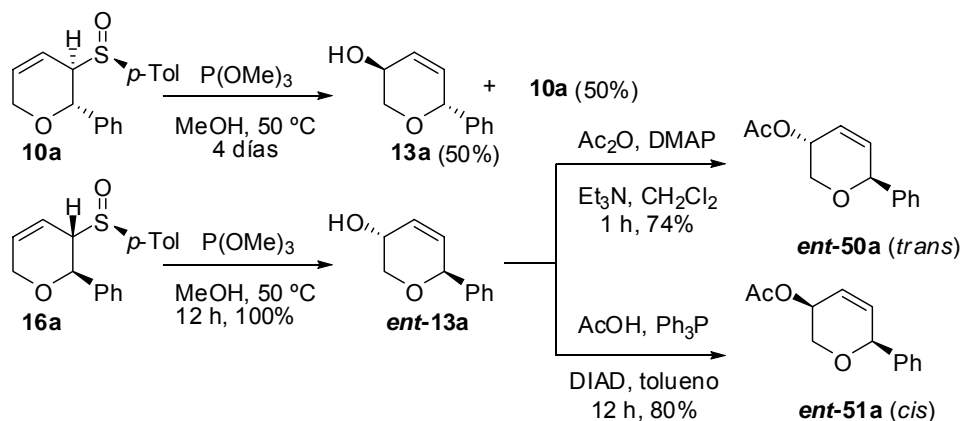
Esquema 3.10



¹⁰³ Brebion, F.; Nàjera, F.; Delouvrié, B.; Lacôte, E.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synthesis* **2007**, 2273-2278.

3.2.2. ANTECEDENTES DEL GRUPO DE TRABAJO.

Dentro del estudio de reactividad de 3-sulfinil dihidropiranos iniciado en nuestro grupo se habían realizado pruebas preliminares sobre los sustratos **10a** y **16a** en las condiciones estándar de transposición sigmatrópica empleando $P(OMe)_3$ en MeOH (Esquema 3.11).

Esquema 3.11

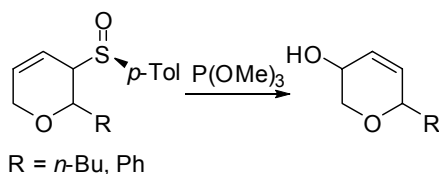
Se observó una gran diferencia de reactividad entre el sustrato de configuración 2S,3R **10a** respecto a **16a** de configuración opuesta. Mientras que **16a** reaccionaba en 12 horas y de forma cuantitativa para dar el correspondiente alcohol alílico **ent-13a**, el sulfóxido **10a** presentaba una reactividad menor, obteniéndose el producto esperado **13a** únicamente con un 50% de rendimiento recuperándose sustrato de partida. En un primer momento no se profundizó en el estudio de las posibles causas que justificaran la diferente reactividad de ambos sustratos. Para establecer de forma inequívoca la estereoquímica del dihidropirano **16a** se sintetizaron a partir del alcohol **ent-13a** (asumiendo una transferencia de quiralidad total en el proceso), el acetato **ent-50a** y el producto de inversión en el centro oxigenado por reacción de Mitsunobu **ent-51a**.¹⁰⁴ Los valores de las constantes de acoplamiento H_3-H_{2eq} y H_3-H_{2ax} establecían una disposición pseudoaxial para H_3 en **ent-50a** ($J_{3-2ax} = 5.1$ Hz, $J_{3-2eq} = 4.4$ Hz) y pseudoecuatorial en **ent-51a** ($J_{3-2ax} = 2.6$ Hz, $J_{3-2eq} < 1$ Hz), lo que confirmaba la estereoquímica relativa 3,6-trans de **ent-13a** y consecuentemente la estereoquímica propuesta para **16a** y **10a**.

3.2.3. OBJETIVOS.

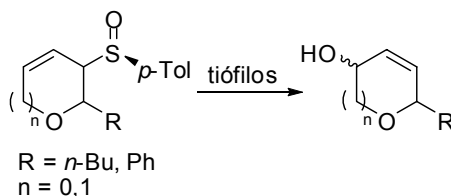
Para continuar con el estudio iniciado en nuestro grupo de trabajo se propusieron los siguientes objetivos:

1. Estudio del proceso de transposición sigmatrópica en condiciones estándar sobre 3-sulfinil dihidropiranos de distintas estereoquímicas.

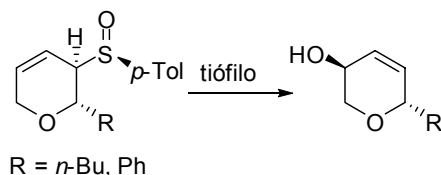
¹⁰⁴ Hughes, D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 127-164.



2. Empleo de diferentes agentes tiófilos y estudio de su influencia en el rendimiento y estereoselectividad del proceso para 3-sulfinil dihidropiranos y oxepinas.



3. Modificación del proceso de transposición variando tanto el disolvente como el agente tiófilo, con objeto de aumentar la reactividad de los sustratos menos favorables y mejorar la selectividad.

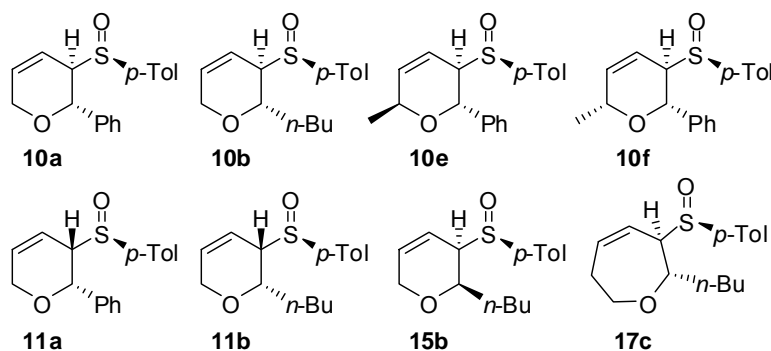


3.2.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.¹⁰⁵

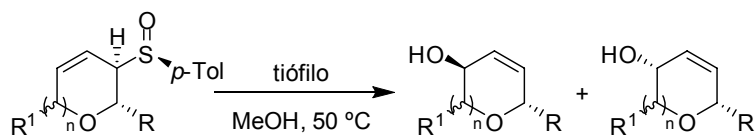
Los 3-sulfinil dihidropiranos estudiados presentan una estructura particular a tener en cuenta, ya que distintas reactividades podrían tener relevancia en condiciones de reacción básicas, como la potencial β eliminación del oxígeno dando lugar a la apertura del ciclo, la posible epimerización en la posición α al sulfóxido, y en el caso de sustratos 2,3-*trans* la posibilidad de producirse una eliminación pirolítica *sin* del sulfóxido. Al mismo tiempo, la estabilidad intrínseca de estos sulfóxidos alílicos en concreto, sugiere que la reacción de transposición sigmatrópica [2,3] no es un proceso favorable para estos sustratos. A pesar de ello, se llevó a cabo el estudio sobre los sustratos **10a-b**, **10e-f**, **11a-b**, **15b** y **17c** (Figura 3.3).

¹⁰⁵ Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Tortosa, M.; Viso, A., *J. Org. Chem.* **2008**, enviado.

Figura 3.3



En primer lugar se examinó el comportamiento de diferentes sustratos en las condiciones comúnmente empleadas con $P(OMe)_3$ como tiófilo en MeOH (Tabla 3.1, para facilitar el seguimiento y comparación con los resultados previos, se han incluido de nuevo en la tabla alguno de los experimentos descritos anteriormente como antecedentes del grupo de trabajo).

Tabla 3.1. Transposición sigmatrópica empleando $P(OMe)_3$ y Et_2NH como tiófilos.

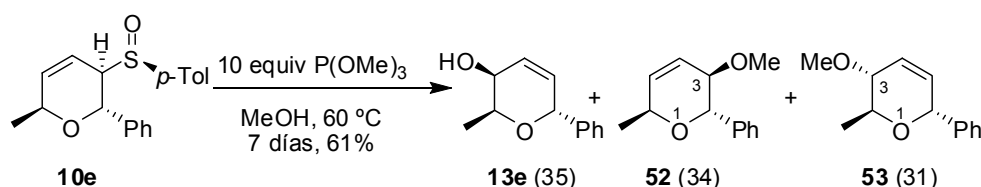
10a R = Ph, R ¹ = H, n = 0	13a R = Ph, R ¹ = H, n = 0	14a R = Ph, R ¹ = H, n = 0
10b R = <i>n</i> -Bu, R ¹ = H, n = 0	13b R = <i>n</i> -Bu, R ¹ = H, n = 0	14b R = <i>n</i> -Bu, R ¹ = H, n = 0
10e R = Ph, R ¹ = (<i>S</i>)-Me, n = 0	13e R = Ph, R ¹ = (<i>S</i>)-Me, n = 0	14e R = Ph, R ¹ = (<i>S</i>)-Me, n = 0
10f R = Ph, R ¹ = (<i>R</i>)-Me, n = 0	13f R = Ph, R ¹ = (<i>R</i>)-Me, n = 0	14f R = Ph, R ¹ = (<i>R</i>)-Me, n = 0
17c R = <i>n</i> -Bu, R ¹ = H, n = 1	13c R = <i>n</i> -Bu, R ¹ = H, n = 1	14c R = <i>n</i> -Bu, R ¹ = H, n = 1

Entrada	Sustrato	Tiófilo	Relación 13:14	Rto
1	10a	$P(OMe)_3$	100:0	50% ^a
2	10a	Et_2NH	85:15	60%
3	10b	$P(OMe)_3$	100:0	19%
4	10b	Et_2NH	89:11	85%
5	10e	$P(OMe)_3$	100:0	27%
6	10e	$P(OMe)_3$	100:0	22% ^b
7	10e	Et_2NH	73:27	91% ^c
8	10f	$P(OMe)_3$	100:0	72%
9	17c	$P(OMe)_3$	100:0	25% ^d

^a Se recuperó 50% de sustrato de partida. ^b Temperatura 60 °C, se aisló 39% de mezcla de productos derivados de captura del sulfenato intermedio por MeOH. ^c Se aisló 8% de vinil sulfóxido. ^d Pequeña escala. El producto no pudo aislarse puro. Se recuperó 20% de sustrato de partida.

Al igual que se observaba con el sustrato **10a** los rendimientos para los sulfóxidos 2,3 *trans* **10b** y **10e** y la oxepina **17c** en estas condiciones resultaron bajos (Tabla 3.1, entradas 1, 3, 5 y 9). En el caso de **10e** se realizó un experimento a mayor temperatura, obteniéndose además del producto de transposición **13e** una mezcla casi equimolar de dos productos diastereoisómeros resultantes de la incorporación de MeOH (Esquema 3.12).

Esquema 3.12



Con objeto de mejorar el proceso para los sustratos menos reactivos, se estudiaron otros nucleófilos como Et_2NH , con lo que se logró aumentar los rendimientos pero se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros 3,6-*trans* y 3,6-*cis* (Tabla 3.1, entradas 2, 4 y 7). El comportamiento resultó similar tanto para los sustratos con sustitución alifática como aromática **10a** y **10b** así como para el dihidropirano 2,6-disustituido **10e**. En todos los casos el aumento en el rendimiento y el hecho de que se obtuvieran mezclas de isómeros sugería que diferentes mecanismos controlaban el proceso en el caso de P(OMe)_3 o de Et_2NH , al menos parcialmente.

Los buenos rendimientos obtenidos con P(OMe)_3 sobre los sustratos **16a** y **10f** podrían justificarse por la mayor reactividad de estos isómeros en el proceso de transposición. El análisis conformacional de ambas estructuras, asumiendo un modelo de tipo silla, situaría el grupo sulfóxido en pseudoecuatorial en ambos casos (Esquema 3.13, conformeros **AL** y **AN**),¹⁰⁶ lo que implicaría un cambio en la conformación para adoptar la disposición pseudoaxial requerida para la transposición.^{92a,98,101b} Para **16a** el conformero reactivo situaría el grupo voluminoso *p*-tolilo alejado del resto del ciclo (Esquema 3.13, conformero **AM**). En el caso de **10f** la silla alternativa al conformero preferido **AN** situaría todos los sustituyentes en axial dando lugar a interacciones 1,3-diaxiales, por lo que la otra posibilidad sería adoptar una conformación tipo bote que dejaría el sulfóxido en pseudoaxial quedando el metilo en pseudoecuatorial (Esquema 3.13, conformero **AÑ**).

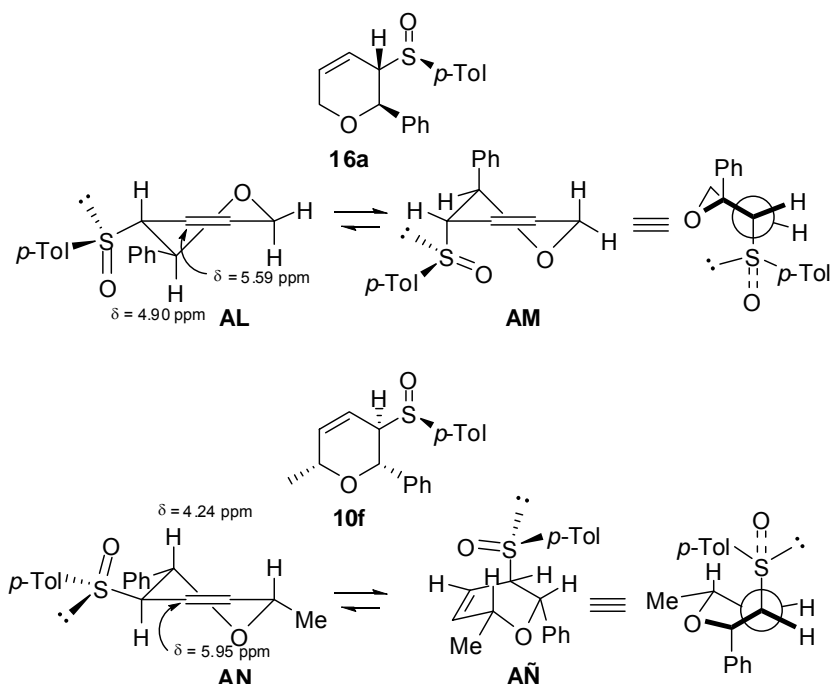
¹⁰⁶ Mariola Tortosa Manzanares Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2005.

⁹² a) Goodwin, T. E.; Ratcliff, D. G.; Crowder, C. M.; Seitzinger, N. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 815-820.

⁹⁸ Overman, L. E.; Petty, C. B.; Ban, T.; Huang, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6335-6337.

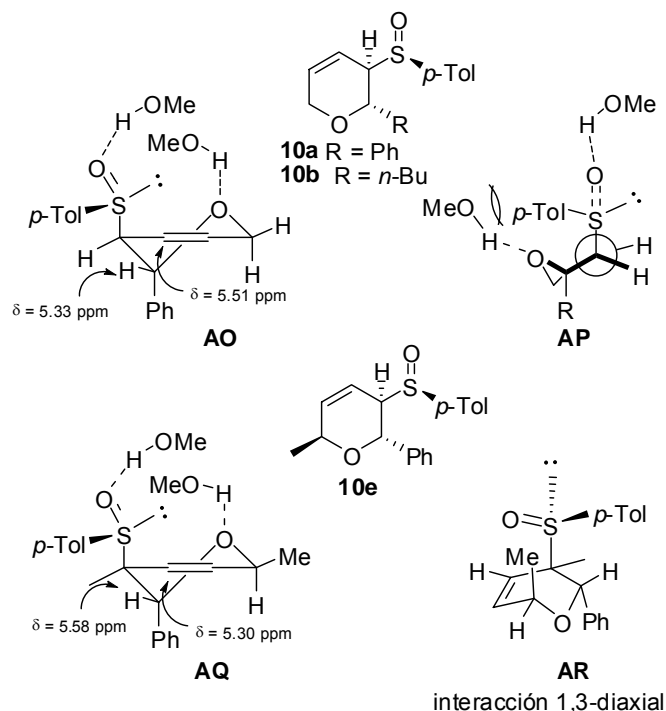
¹⁰¹ (b) Arribas, C.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3165-3168.

Esquema 3.13



Los desplazamientos químicos de H-2 y H-4 para **10f** están de acuerdo con la conformación propuesta para el grupo sulfinilo, observándose apantallamiento en H-2 a causa del grupo *p*-tolilo y el efecto contrario en H-4 provocado por el átomo de oxígeno. Para **10a** y **10b** el conformero preferido de tipo silla sitúa el sulfóxido en la disposición pseudoaxial requerida para el proceso (Esquema 3.14, conformero **AO**). La baja reactividad de estos sustratos podría explicarse por la conformación adoptada en torno al átomo de azufre. El patrón de desplazamientos químicos para H-2 y H-4 indicaría que el conformero preferido podría situar el oxígeno en dirección opuesta al grupo alílico, con el par de electrones coplanar con el doble enlace para minimizar las interacciones estéricas entre el grupo *p*-tolilo y el resto del ciclo, disminuyendo por tanto la reactividad del sistema.

Esquema 3.14



Otro factor que podría influir en la conformación en torno al átomo de azufre, es la posible coordinación del oxígeno del sulfóxido y el del ciclo con el disolvente, aumentando el volumen estérico alrededor de esos átomos.¹⁰⁷ Esto haría que la conformación del átomo de azufre fuera más rígida, limitando el giro para poder adoptar la orientación requerida, y por tanto disminuyendo la reactividad (Esquema 3.14, conformero **AP**). Factores similares justificarían la baja reactividad de **10e** ya que el conformero alternativo de tipo bote (Esquema 3.14, conformero **AR**) probablemente estaría aún menos favorecido, incluso si no hubiera efectos de solvatación, ya que el grupo metilo en disposición pseudoaxial presentaría interacción con el resto sulfenilo.

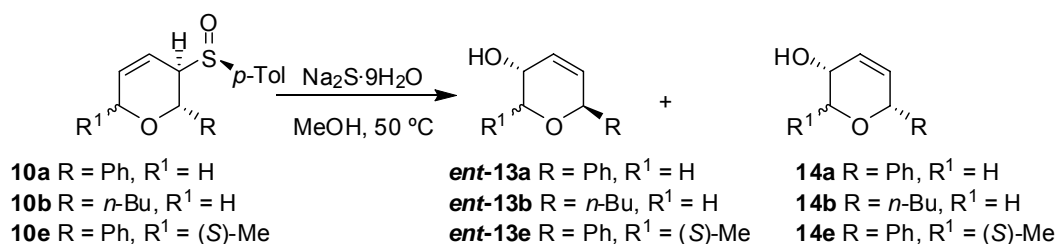
A continuación se estudió otro tiófilo conocido, Na₂S·9H₂O en MeOH, y se encontraron resultados interesantes complementarios a los obtenidos previamente (Tabla 3.2).⁹⁵ Para todos los sustratos el producto mayoritario era el alcohol alílico 3,6-*cis* **14** con selectividades comparables para los tres sustratos estudiados, y obteniéndose un producto minoritario *ent*-**13** de configuración enantiomérica en C-6. Dado que la transposición sigmatrópica [2,3] de alil sulfóxidos ocurre de forma concertada y la selectividad facial viene determinada por la configuración del centro que soporta el azufre, a partir de los sulfóxidos 2,3-*trans* **10** se

¹⁰⁷ (a) McNelis, B. J.; Sternbach, D. D.; MacPhail, A. T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6767-6782. (b) Roush, W. R.; Champoux, J. A.; Peterson, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8989-8992.

⁹⁵ Evans, D. A.; Bryan, C. A.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2891-2892.

esperaría obtener alcoholes 3,6-*trans*, por lo que el resultado obtenido con Na₂S·9H₂O, indicaría que otro mecanismo alternativo podría estar dirigiendo el proceso.¹⁰⁸

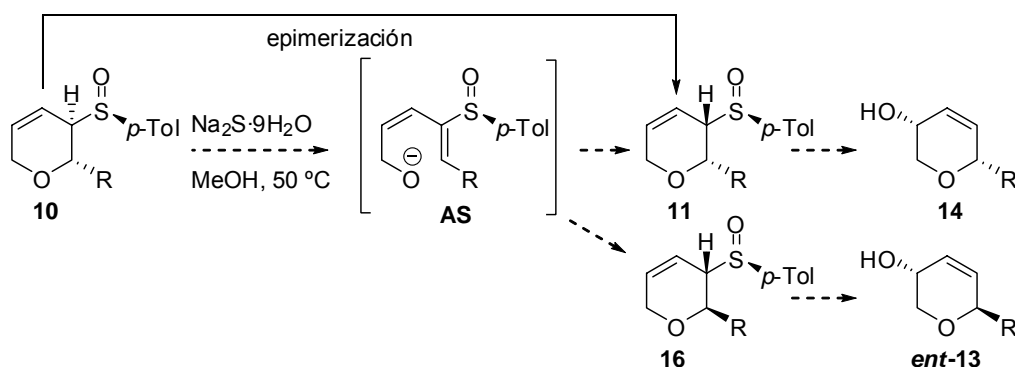
Tabla 3.2. Transposición sigmatrópica empleando Na₂S·9H₂O como tiófilo.



Entrada	Sustrato	Relación <i>ent</i> -13:14	Rto
1	10a	11:89	89%
2	10b	19:81	68%
3	10e	0:100	100%

La formación de isómeros *cis* como productos mayoritarios y de productos de la serie enantiómera podría implicar la epimerización en la posición 3 y al mismo tiempo una secuencia de apertura y cierre del anillo de dihidropirano a través de un intermedio de tipo **AS** (Esquema 3.15), lo que daría lugar a la formación de los isómeros *cis* **11** (que como se vio en el Capítulo 2 se transformaban fácilmente en los alcoholes **14**), junto con cantidades minoritarias de **16b**.

Esquema 3.15

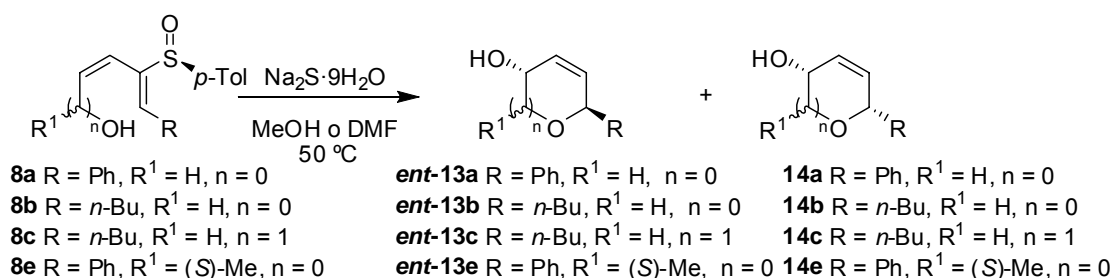


Con objeto de estudiar esta posibilidad, se examinó el comportamiento de los dienil sulfóxidos **8** precursores de los dihidropiranos **10**, en las mismas condiciones de reacción (Tabla 3.3). Se llevó a cabo la ciclación y transposición sigmatrópica en un solo paso para todos los sustratos estudiados, obteniendo selectividades ligeramente distintas respecto al

¹⁰⁸ La pureza enantiomérica de los alcoholes resultantes se evaluó por derivatización con ácido metoxi fenil acético, y los resultados se discutirán más adelante.

proceso realizado con sulfinil dihidropiranos **10**. Un exceso menor de reactivo no parecía tener efecto sobre la selectividad (Tabla 3.3, entrada 1). El cambio de MeOH por un disolvente aprótico como DMF (Tabla 3.3, entradas 2 y 3) no condujo a una mejora de la selectividad, ya que se aisló una cantidad considerable del correspondiente vinil sulfóxido (Figura 3.4).¹⁰⁹

Tabla 3.3. Ciclación y transposición sigmatrópica [2,3].



Entrada	Sustrato	Condiciones	Relación <i>ent</i> -13:14	Rto
1	8a	6.7 equiv Na ₂ S, MeOH, 50 °C, 24 h	34:66	96%
2	8b	10 equiv Na ₂ S, MeOH, 50 °C, 46 h	30:70	79%
3	8b	10 equiv Na ₂ S, DMF, 50 °C, 20 h	5:95	53% ^a
4	8e	10 equiv Na ₂ S, MeOH, 50 °C, 4 días	6:94	75%
5	8c	10 equiv Na ₂ S, DMF, 50 °C, 25 h	28:72	72% ^{b,c}
6	8c	10 equiv Na ₂ S, MeOH, 50 °C, 46 h	29:71	60% ^c

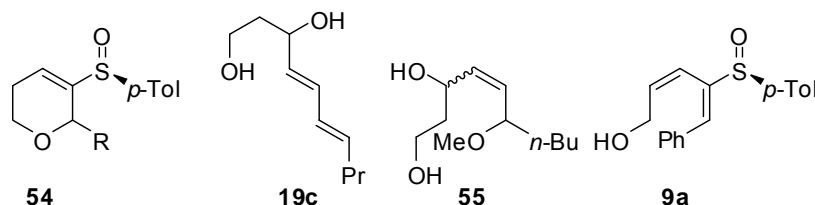
^a El espectro ¹H RMN del crudo era una mezcla 70:4:26 de **14b**, **ent-13b** y el correspondiente vinil sulfóxido **54b** (8%). ^b Se recuperó un 9% de dieno de partida. ^c Las configuraciones absolutas de **ent-13c** y **14c** no se han determinado; se asignaron por analogía con los ciclos de dihidropirano.

Dada la reactividad que presentaban los dienos que conducían a ciclos de 6 miembros, se intentó llevar a cabo el proceso con los sustratos de un carbono más, para dar ciclos de tipo oxepina asumiendo que en principio, conduciría a resultados similares a los encontrados para el ciclo de dihidropirano. En las condiciones de reacción empleando DMF como disolvente (Tabla 3.3, entrada 5) se recuperó una mezcla de alcoholes, cuya estereoquímica absoluta no se pudo determinar, junto con una pequeña cantidad de sustrato de partida. Al llevar a cabo la reacción en MeOH (Tabla 3.3, entrada 6), la proporción de los alcoholes no variaba y aunque no se recuperaba dieno de partida, el rendimiento era menor, ya que se obtuvieron también los

¹⁰⁹ La estereoquímica del vinil sulfóxido no pudo ser determinada.

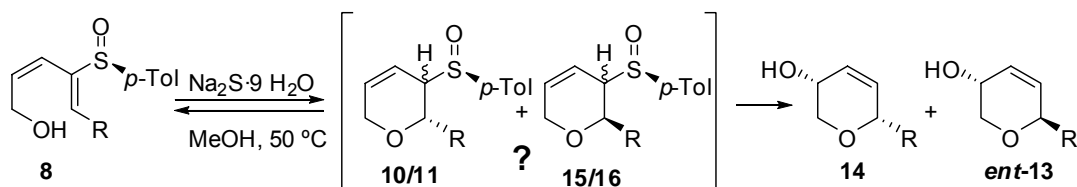
dioles **19c** y **55** (Figura 3.4). El diol **19c** al igual que ocurría en las reacciones de ciclación, provendría de la desprotonación alílica, isomerización y posterior transposición sigmatrópica, mientras que la estructura **55** parecía formarse por ataque del disolvente al dienil sulfóxido y transposición.¹¹⁰ En el caso del dieno de configuración *Z,E* **9a**¹¹¹ no se observó reacción, recuperando una mezcla compleja junto con el sustrato de partida.

Figura 3.4



La diferente selectividad observada para **ent-13a-b** y **14a-b** cuando el proceso se llevaba a cabo desde **10a-b** o **8a-b** reflejaría la posibilidad de al menos dos caminos de reacción para el proceso apoyando la hipótesis de coexistencia de epimerización y de una secuencia apertura-cierre del anillo. El producto minoritario *trans* obtenido en la reacción del dieno **8b** no era ópticamente puro, sino una mezcla de 50% ee con **ent-13b** como producto mayoritario. Este resultado plantearía la posibilidad de formación de los ambos dihidropiranos *cis* y *trans* en las condiciones de reacción, evolucionando a través del isómero más estable en cada caso. (Esquema 3.16).

Esquema 3.16

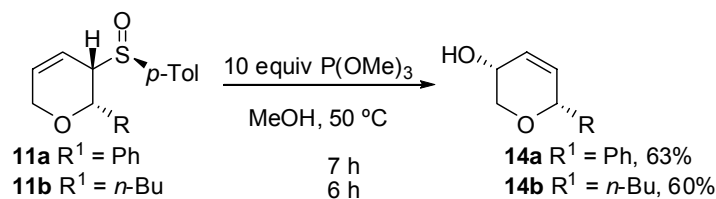


En el caso de los isómeros 2,3-*cis* también se observó diferente reactividad al variar el agente tiófilo. La reacción de **11** con $P(OMe)_3$ es inmediata para todos los tipos de sustitución (Esquema 3.17), obteniéndose el alcohol esperado *cis* **14** como único isómero con rendimientos moderados.

¹¹⁰ La estereoquímica del doble enlace en **55** no fue determinada.

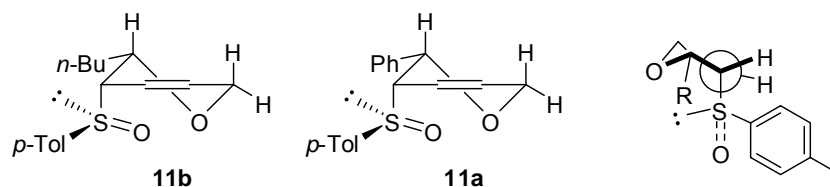
¹¹¹ Disponible en el grupo. Preparado desde fenil acetileno siguiendo la misma ruta que para **9b**.

Esquema 3.17

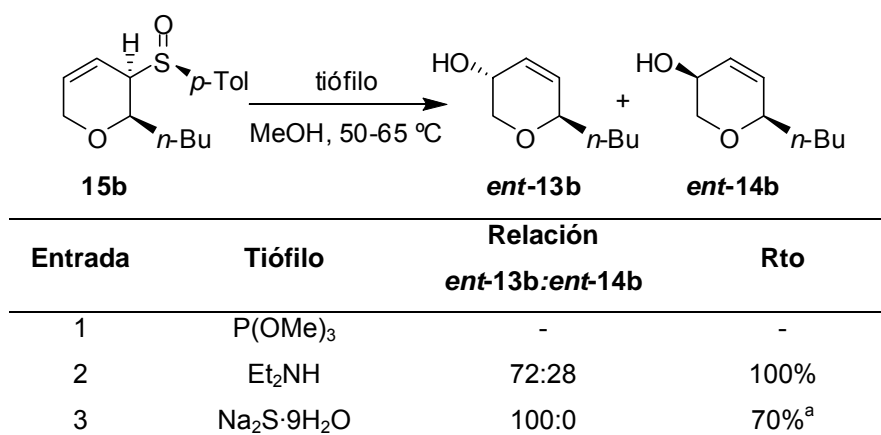


La conformación preferida para los sustratos **11a-b** explicaría la alta reactividad de estos sulfóxidos en la transposición, ya que el grupo sulfinilo estaría situado en disposición pseudoaxial, con el oxígeno coplanar al doble enlace y el resto *p*-tolilo alejado del ciclo (Figura 3.5). De esta manera, no sería necesario ningún cambio conformacional y por tanto el proceso podría tener una energía de activación menor, lo que explicaría el hecho de que estos sustratos se transformen rápidamente en los correspondientes alcoholes alílicos casi espontáneamente a temperatura ambiente en disolución de CH_2Cl_2 .

Figura 3.5



Para el sustrato 2,3-*cis* diastereomérico **15b** no se observó reacción con $P(OMe)_3$ (Tabla 3.4, entrada 1). Al cambiar las condiciones a Et_2NH a 65 °C, se obtuvo una mezcla de isómeros sorprendentemente con el producto *trans* **ent-13b** como mayoritario (Tabla 3.4, entrada 2). El producto esperado debía ser *cis* asumiendo que el proceso transcurre con retención de la configuración y que la configuración del producto de partida es 2,3-*cis*. Esto sugería una posible epimerización en la posición 3 del sulfóxido para dar un sustrato reactivo *trans* similar a **16a** que daría la transposición fácilmente conduciendo al alcohol alílico *trans*. La misma epimerización se asumiría al emplear $Na_2S \cdot 9H_2O$ sobre **15b**, ya que se aisló el alcohol *trans* **ent-13b** como único isómero (Tabla 3.4, entrada 3).

Tabla 3.4. Transposición sigmatrópica del isómero **15b**.

^a El alcohol **ent-13b** presentaba un valor de rotación óptica de -54.5 ($c = 0.70$) mientras que el producto obtenido a partir de Et₂NH tenía un valor de -104.9 ($c = 0.71$), equivalente al del enantiómero **13b**, de lo que se dedujo que el producto obtenido de la reacción con Na₂S·9H₂O no era ópticamente puro.

Como se ha mencionado anteriormente existen antecedentes en los que se observa la gran influencia que el disolvente puede tener en la velocidad de reacción de la transposición sigmatrópica [2,3].^{84b,91a} Disolventes polares estabilizan el sulfóxido por solvatación, disminuyendo la constante de velocidad y aumentando la energía de activación. En algunos ejemplos descritos un cambio de disolvente afecta a la reactividad de tal forma que se puede pasar de obtener el producto de pirólisis *sin* utilizando MeOH a obtener el producto de transposición [2,3] al llevar a cabo el proceso en benceno.^{98,99}

Existen ejemplos en la bibliografía que emplean bases tiófilas alternativas para llevar a cabo la transformación de sulfóxidos a alcoholes alílicos, como pueden ser piperidina, K₂CO₃, Mg(OMe)₂, o DABCO con diferentes resultados.^{112,92b} Dentro del estudio de ciclación de hidroxi sulfinil dienos, como se vio en el Capítulo 2, en los casos en los que se empleaban fosfacenos, se obtenían pequeñas cantidades de alcoholes de transposición, por lo que se decidió explorar diferentes condiciones y emplear bases impedidas como tiófilos en el proceso de transposición.^{87b} El cambio de disolvente de MeOH a tolueno, que permitiría aumentar la temperatura de 50 a 70 °C y a la vez podría tener efecto sobre la viabilidad y velocidad del proceso, condujo a partir de sulfóxidos 2,3-*trans* a alcoholes alílicos 3,6-*trans* con total

⁸⁴ (b) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869-4876.

⁹¹ (a) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9077-9078.

⁹⁸ Overman, L. E.; Petty, C. B.; Ban, T.; Huang, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6335-6337.

⁹⁹ Posner, G. H.; Haces, A.; Harrison, W.; Kinter, C. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4836-4841.

¹¹² (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3672-3674.

⁹² (b) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Restelli, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, *115*, 637-641.

⁸⁷ (b) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147-155.

estereoselectividad y buenos rendimientos. Se estudiaron varias bases impedidas en las nuevas condiciones y entre ellas el fosfaceno BEMP parecía causar cierta epimerización del sustrato de partida dando lugar al alcohol *trans* y una pequeña cantidad del *cis* (Tabla 3.5, entrada 1). Bases de tipo amina o amidina como DABCO (Tabla 3.5, entradas 2-4), DBU (Tabla 3.5, entradas 5 y 6), DBN (Tabla 3.5, entrada 7) o quinuclidina (Tabla 3.5, entrada 8) condujeron al producto esperado con total selectividad tanto para los sustratos con sustitución aromática como alifática así como para el sustrato sustituido en C-4.^{113,114} El rendimiento para la reacción con P(OMe)₃ pudo ser mejorado sólo ligeramente en las nuevas condiciones (Tabla 3.5, entrada 9). Parece que el efecto del disolvente es la causa principal de la mejora en la estereoselectividad, ya que la reacción de **10b** con Et₂NH en tolueno a diferencia de lo que ocurría en MeOH, da lugar sólo al producto *trans* (Tabla 3.5, entrada 10). La hipótesis que se propone para racionalizar los resultados es que el tolueno minimizaría la solvatación de los átomos de oxígeno, dando lugar a conformaciones menos restringidas y con mayor movilidad en torno al enlace C-S en los sustratos de menor reactividad, permitiendo que el oxígeno se situase en la disposición adecuada respecto al resto alílico y por tanto favoreciendo la transposición.

Tabla 3.5. Transposición sigmatrópica con bases impedidas.

10a R = Ph, R¹ = H, R² = H

10b R = *n*-Bu, R¹ = H, R² = H

10h R = *n*-Bu, R¹ = H, R² = Me

13a R = Ph, R¹ = H, R² = H

13b R = *n*-Bu, R¹ = H, R² = H

13h R = *n*-Bu, R¹ = H, R² = Me

14a R = Ph, R¹ = H, R² = H

14b R = *n*-Bu, R¹ = H, R² = H

14h R = *n*-Bu, R¹ = H, R² = Me

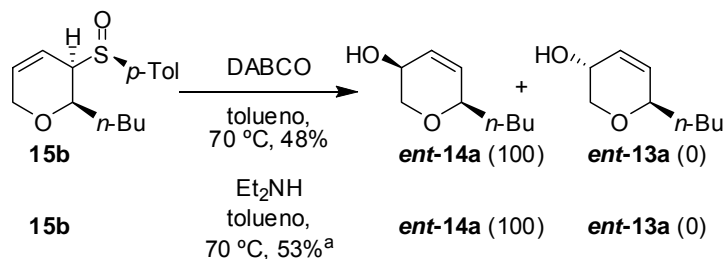
Entrada	Sustrato	Base	Relación 13:14	Rto
1	10b	BEMP	97:3	84%
2	10b	DABCO	100:0	77%
3	10a	DABCO	100:0	90%
4	10h	DABCO	100:0	41%
5	10b	DBU	100:0	53%
6	10a	DBU	100:0	92%
7	10a	DBN	100:0	67%
8	10a	Quinuclidina	100:0	69%
9	10b	P(OMe) ₃	100:0	42%
10	10b	Et ₂ NH	100:0	83%

¹¹³ Las amidinas bicíclicas DBU y DBN se han denominado “bases fuertes no nucleófilas” pero existen numerosos ejemplos que demuestran que pueden actuar como nucleófilos. Para ejemplos, véase: Baidya, M.; Mayr, H. *Chem. Commun.* **2008**, 1792-1794 y referencias allí citadas.

¹¹⁴ La reacción debía ser cuidadosamente desoxigenada con argón para obtener resultados reproducibles.

En el caso del sustrato **15b** en las condiciones modificadas, el isómero *cis* esperado se obtuvo como único isómero, pero sólo con rendimiento moderado (Esquema 3.18).

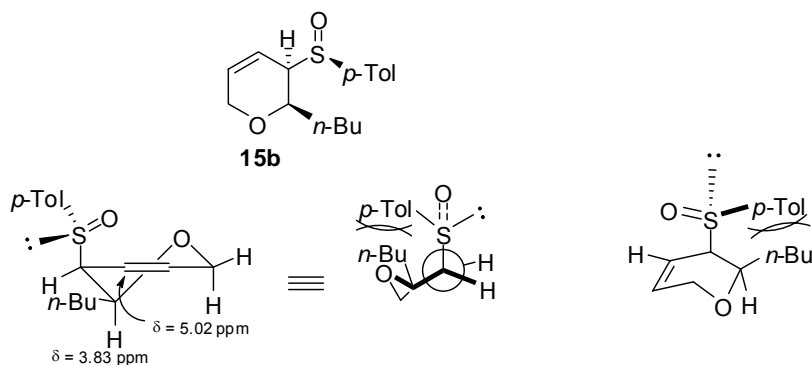
Esquema 3.18. Transposición sigmatrópica sobre el sustrato **15b**.



^a Se recuperó 13% de vinil sulfóxido.

La baja reactividad de este sustrato podría deberse a restricciones conformacionales intrínsecas, ya que la estereoquímica relativa 2,3-*cis* provoca fuertes interacciones estéricas entre el grupo *p*-tolilo y la cadena lateral en C-2 si el oxígeno adopta la orientación requerida para el proceso sigmatrópico en cualquiera de los posibles conformeros reactivos (Figura 3.6).

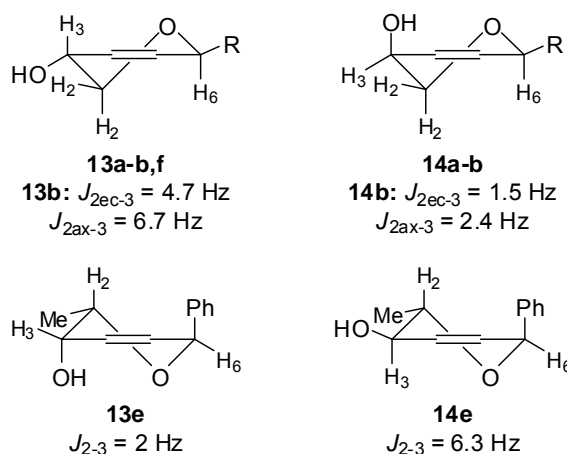
Figura 3.6



3.2.5. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL.

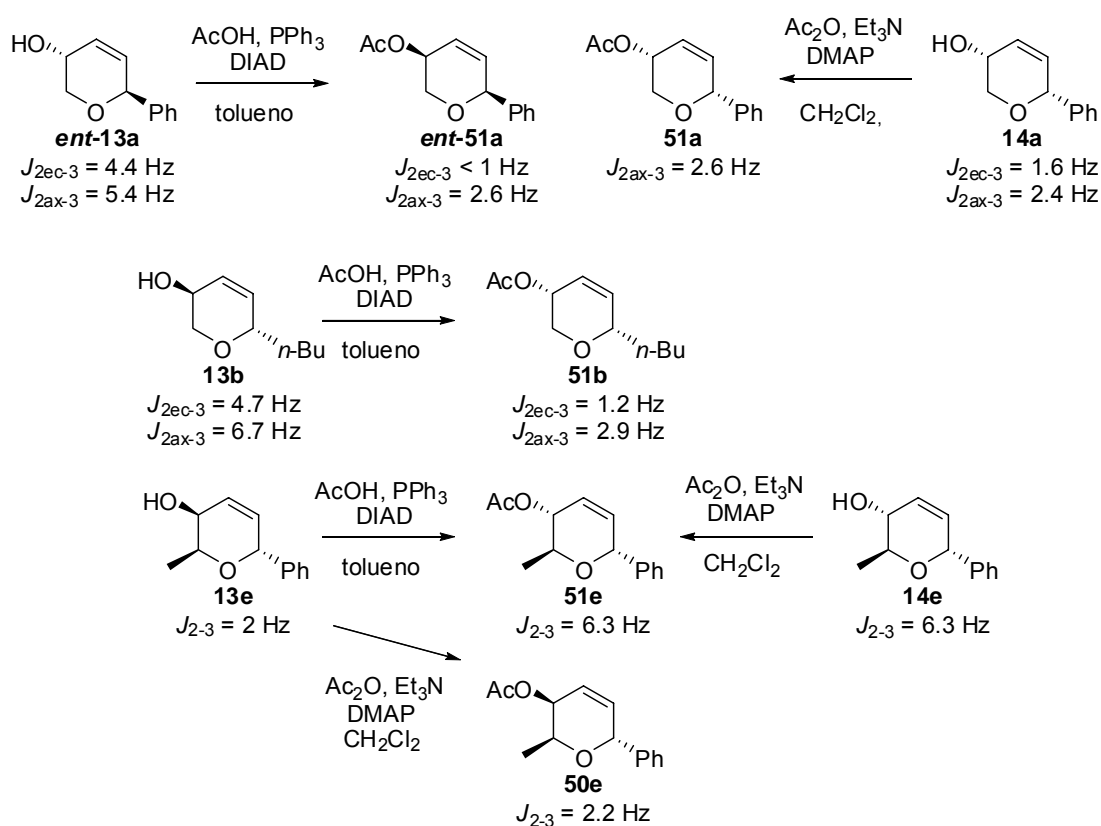
A partir de los valores de las constantes de acoplamiento entre H_2 y H_3 se propuso el conformero preferido para los alcoholes **13b** y **13e**, en los que el grupo hidroxilo ocupaba una posición pseudoecuatorial en el caso de **13b** ($J_{2\text{eq-3}} = 4.7 \text{ Hz}$, $J_{2\text{ax-3}} = 6.7 \text{ Hz}$) mientras que en **13e** el metilo en posición 2 se situaba en pseudoecuatorial dejando los sustituyentes fenilo e hidroxilo en pseudoaxial. En los alcoholes **14b** y **14e** el grupo hidroxilo se situaba en pseudoaxial, mientras que **14f** adoptaba una conformación en la que todos los sustituyentes quedaban en pseudoecuatorial (Figura 3.7). Es decir, los productos con el sustituyente (S)-Me en posición 2, cambian la conformación respecto al resto de la serie para dejar el grupo metilo en pseudoecuatorial.

Figura 3.7



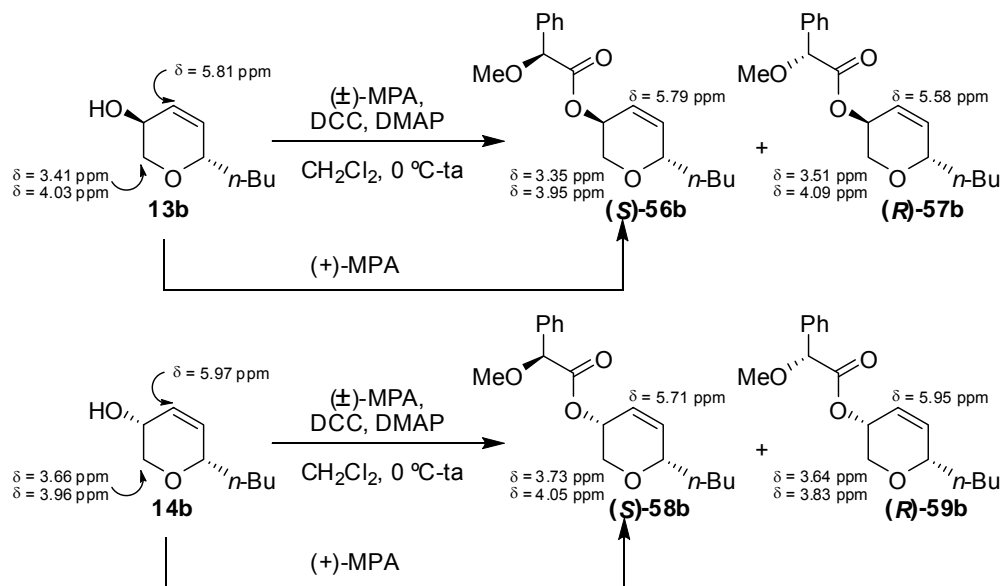
Para comprobar la estereoquímica asignada a **14a** y **13b** se convirtieron en los acetatos **51a-b** por acetilación y reacción de Mitsunobu (Esquema 3.19). Por comparación de los espectros ^1H RMN y valores de las constantes de acoplamiento con los del acetato obtenido previamente en el grupo **ent-51a** se confirmaron las configuraciones relativas propuestas. El mismo procedimiento se llevó a cabo para los alcoholes **13e** y **14e** para dar en ambos casos el acetato **51e**, y obteniendo el acetato **50e** por acetilación de **13e**.

Esquema 3.19



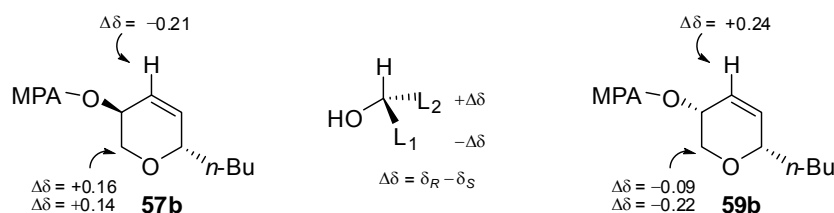
La estereoquímica absoluta de los alcoholes se determinó mediante la síntesis de los (*S*) y (*R*) derivados del ácido metoxi fenil acético (MPA) **56**, **57**, **58** y **59** (Esquema 3.20).

Esquema 3.20



Los estudios de Quiñoá y Riguera para la determinación de la configuración absoluta a partir de estos acetatos, proponen una conformación para el fragmento L₂L₁CHO-COC_αHPh-OMe en la que el enlace C_α-OMe, el C=O y el enlace C-H están eclipsados.¹¹⁵ En el isómero **56b** se observa un apantallamiento en H-2 causado por el anillo de fenilo, mientras que en **57b** este efecto se observa en H-4. En el caso de los derivados de **14b** se observa apantallamiento en H-2 en el isómero **59b**, mientras que H-4 se apantalla en el derivado **58b**. Esto concuerda con los signos esperados para Δδ en ambos casos, según las reglas descritas (Figura 3.8).

Figura 3.8

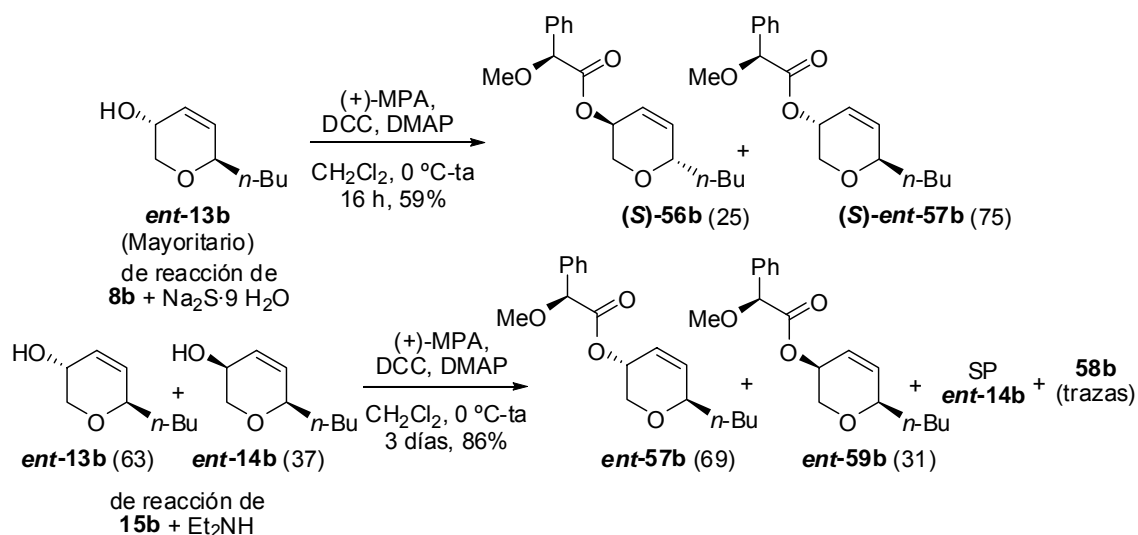


A partir de una mezcla indeterminada de diastereoisómeros, obtenida de la reacción de ciclación y transposición sigmatrópica de **8b** con Na₂S·9H₂O, en la que **ent-13b** era el isómero

¹¹⁵ (a) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8569-8577. Para una revisión de la determinación de la configuración absoluta por RMN, véase: (b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17-118.

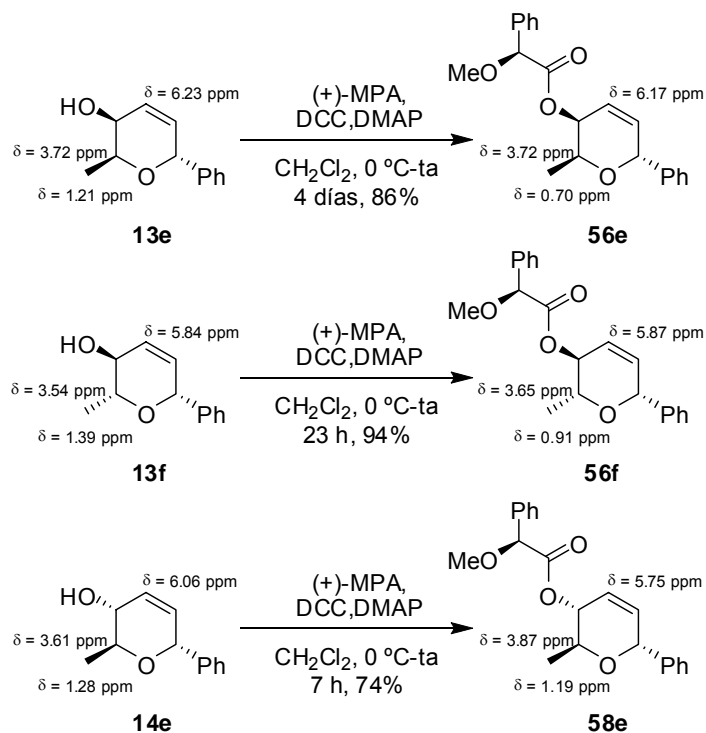
mayoritario, se llevó a cabo la reacción de derivatización con (+)-MPA. Se obtuvo una mezcla de dos diastereoisómeros, probando así que los alcoholes de la mezcla eran enantioméricamente puros (Esquema 3.21), y que el alcohol **ent-13b** presentaba configuración enantiomérica en C-6, apoyando la hipótesis de la secuencia de apertura y cierre del anillo en el proceso. De nuevo el apantallamiento en H-4 apoyaba la asignación estereoquímica realizada.

Esquema 3.21



La mezcla diastereomérica 63:37 obtenida de la reacción del sulfenil dihidropirano **15b** con Et₂NH, se derivatizó con (+)-MPA para obtener una mezcla 69:31 de diastereoisómeros **ent-57b** and **ent-59b** junto con sustrato de partida y trazas de **58b**. Esto mostraba que los alcoholes eran epímeros en C-3 y que más de un mecanismo podría estar involucrado en el proceso, ya que se obtenía una pequeña cantidad del alcohol de la serie enantiomérica **58b**. Por último, los alcoholes 2,6-disustituídos se derivatizaron mediante el mismo proceso para confirmar su pureza enantiomérica, obteniéndose a partir de **13e-f** y **14e**, los ésteres **56e**, **56f** y **58e** respectivamente como únicos isómeros (Esquema 3.22). Debido a problemas de disponibilidad, no se pudo llevar a cabo la reacción con MPA racémico y enantioméricamente puro, por lo que estrictamente la configuración absoluta de estos alcoholes no pudo confirmarse. Sin embargo, se realizó un análisis espectroscópico similar al anterior sobre todos los 2-metoxi-2-fenil acetatos, observándose que tanto el grupo metilo en C-2 en **56e** y **56f** como H-4 en **58e** se encontraban apantallados respecto al alcohol de partida. Comparando los datos espectroscópicos de **13b** y **14b** con sus correspondientes metoxi fenil acetatos, se observó una correlación paralela entre los alcoholes precursores y los ésteres, por lo que asumiendo un comportamiento similar para los alcoholes **13e-f** y **14e** se asignaron tentativamente las configuraciones absolutas que se representan en el Esquema 3.22.

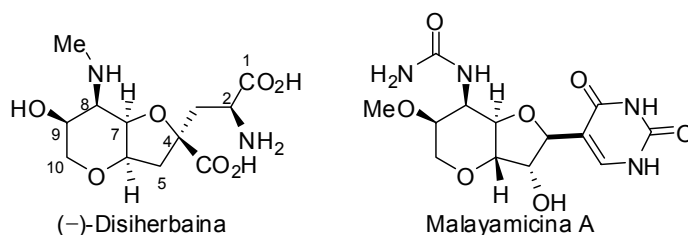
Esquema 3.22



3.3. APLICACIONES SINTÉTICAS: SÍNTESIS FORMAL DE *ent*-DISIHERBAINA Y DEL ESQUELETO DE DESOXIMALAYAMICINA A.

Buscando posibles aplicaciones sintéticas para la transposición sigmatrópica [2,3] de sulfinil dihidropiranos **10** y **11**, se consideraron las estructuras de productos naturales como (–)-Disiherbaina y Malayamicina A (Figura 3.9).

Figura 3.9

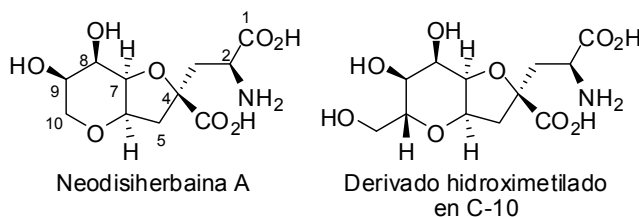


3.3.1. ANTECEDENTES GENERALES.

El aminoácido neurotóxico (–)-Disiherbaina fue aislado por primera vez en 1997 de la esponja marina *Dysidea herbacea* por el grupo de Sakai y col. y es un producto que presenta una interesante actividad biológica como potente agonista de receptores de glutamato de tipo no-NMDA (*N*-metil-D-aspartato), AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-propiónico) y

kainato, en el sistema nervioso central.¹¹⁶ La estructura de (–)-Disiherbaina se determinó mediante estudios espectroscópicos exhaustivos y consiste en un ácido diamino dicarboxílico sin precedente, caracterizado por un sistema cíclico de hexahidrofuro[3,2-*b*]pirano *cis* fusionado que contiene una subestructura de glutamato. La potente actividad biológica y su estructura novedosa han hecho que se hayan desarrollado múltiples aproximaciones a la síntesis de este aminoácido. Con objeto de conocer las propiedades estructura-actividad de (–)-Disiherbaina y poder desarrollar ligandos más selectivos para receptores de glutamato, se han estudiado productos análogos como Neodisiherbaina A y derivados. Estos estudios mostraron que la funcionalidad y estereoquímica en C-8 y C-9 afectaba la selectividad por un subtipo de receptores kainato. El aminoácido Neodisiherbaina A (Figura 3.10), aislado como componente minoritario de la misma esponja, difiere únicamente en el grupo funcional en C-8 y es también un agonista selectivo de receptores de glutamato.¹¹⁷ La síntesis del derivado hidroximetilo en la posición C-10 de Neodisiherbaina A que permitiría la introducción de un marcador para su empleo como modelo de actividad, mostró que esta molécula también presentaba alta afinidad por los mismos receptores específicos con una actividad similar en el caso de receptores AMPA y siete veces menos potente que la del producto natural para receptores kainato.¹¹⁸

Figura 3.10



Las primeras síntesis de (–)-Disiherbaina se publicaron casi al mismo tiempo por los grupos de *Snider* y *Hatakeyama* y construyen de forma distinta los anillos de tetrahydrofurano y tetrahydropirano. *Snider* y *col.* introdujeron la cadena lateral de tres carbonos precursora del α -aminoácido mediante alquilación estereoespecífica y ésta se funcionalizó en las últimas etapas (Esquema 3.23).¹¹⁹ El ciclo de tetrahydrofurano se formó por sustitución nucleófila intramolecular a partir de un intermedio procedente de la apertura de un epóxido por un carbamato. El anillo de tetrahydropirano se sintetizó a partir de L-Xilal por reacción con aliltrimetilsilano y TiCl₄.

¹¹⁶ Sakai, R.; Kamiya, H.; Murata, M.; Shimamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4112-4116.

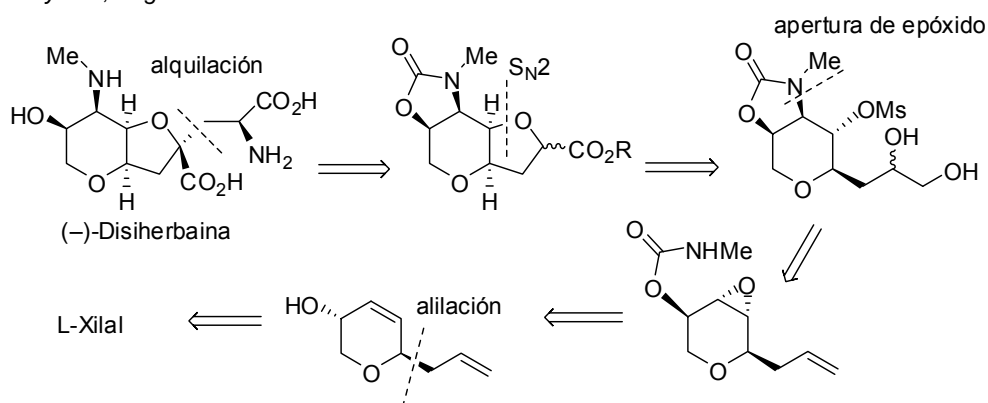
¹¹⁷ (a) Sakai, R.; Koike, T.; Sasaki, M.; Shimamoto, K.; Oiwa, C.; Yano, A.; Suzuki, K.; Tachibana, K.; Kamiya, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1479-1482. (b) Lygo, B.; Slack, D.; Wilson, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6629-6632.

¹¹⁸ Sasaki, M.; Tsubone, K.; Shoji, M.; Oikawa, M.; Shimamoto, K.; Sakai, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5784-5787.

¹¹⁹ Snider, B. B.; Hawryluk, N. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 635-638.

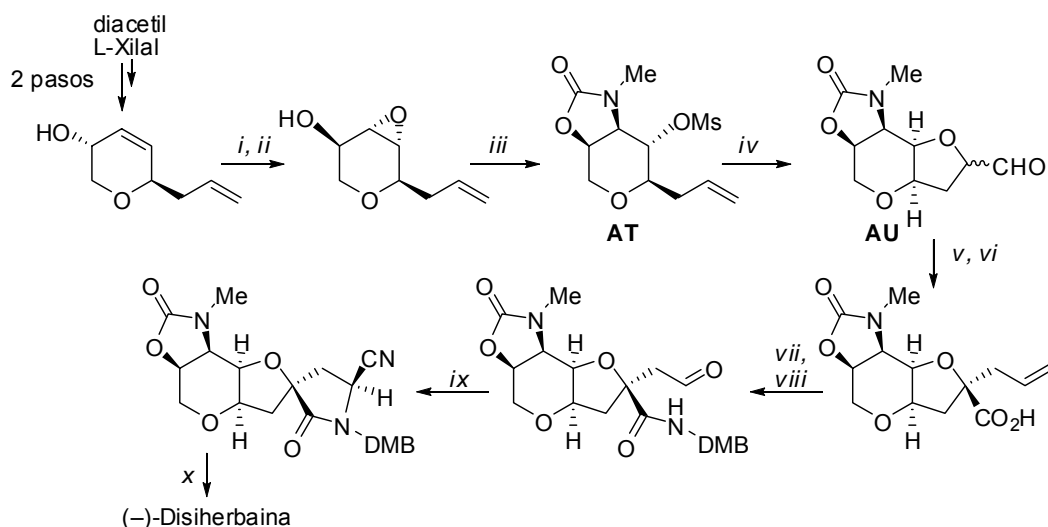
Esquema 3.23

Snider y col., Org. Lett. 2000



Tras la alilación de L-Xilal y epoxidación del alqueno resultante, se llevó a cabo la inversión del hidroxilo y la síntesis del carbamato para obtener **AT** (Esquema 3.24). La dihidroxilación del doble enlace terminal seguida de una ciclación intramolecular condujo a la estructura bicíclica **AU**. La alquilación estereoespecífica de la posición 4 y posterior funcionalización condujo finalmente al producto natural.

Esquema 3.24



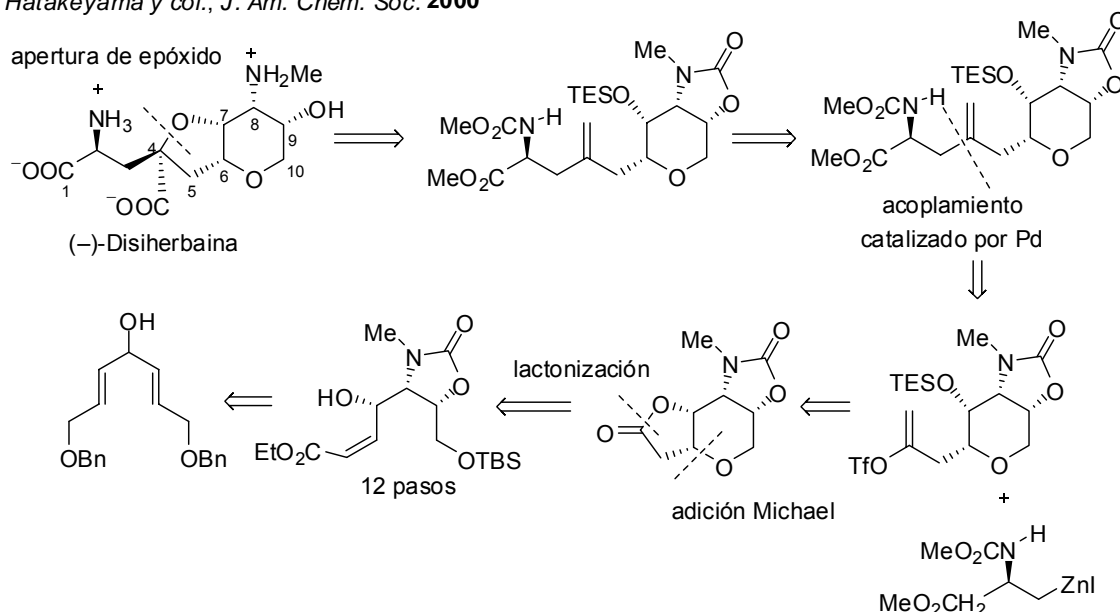
i. *m*-CPBA, CH₂Cl₂, -20 °C, 7 días, 73%. *ii.* a) NsCl, CH₂Cl₂, Et₃N, DMAP. b) CsOAc, DMAP, tolueno, Δ. c) K₂CO₃, NaHCO₃, MeOH, 83%. *iii.* a) NaH, THF, MeNCO, Δ. b) MsCl, Et₃N, 67%. *iv.* a) OsO₄ (cat.), NMO, H₂O, acetona. b) piridina, Δ. c) Dess-Martin, 78%. *v.* a) pirrolidina, C₆H₆/MeCN. b) bromuro de alilo, MeCN, 58% (mezcla 3:1). *vi.* NaClO₂, 69%. *vii.* EDC, HOBT, DMBNH₂, 86%. *viii.* OsO₄, acetona, NaIO₄, 99%. *ix.* a) K₂CO₃, acetona. b) TMSCN, ZnI₂, CH₂Cl₂, 50%. *x.* HCl 6 M, 120 °C, 4 días, 99%.

En la síntesis descrita por Hatakeyama y col. se construye el anillo de tetrahidrofurano en las últimas etapas por apertura intramolecular de un epóxido. La selectividad en el paso de

epoxidación presentaba uno de los inconvenientes de esta aproximación, ya que dificultaba la creación del estereocentro en C-4.¹²⁰ El fragmento de α -aminoácido se introdujo por acoplamiento catalizado por Pd entre un organozinc y un triflato, mientras que el tetrahidropirano se formó por adición de Michael intramolecular a partir de un precursor acíclico, procedente de un divinil carbinol simétrico. Las etapas claves para su transformación en el intermedio buscado fueron la epoxidación asimétrica de Sharpless, la apertura intramolecular de un epóxido por un carbamato, ozonolisis y olefinación Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 3.25).

Esquema 3.25

Hatakeyama y col., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**

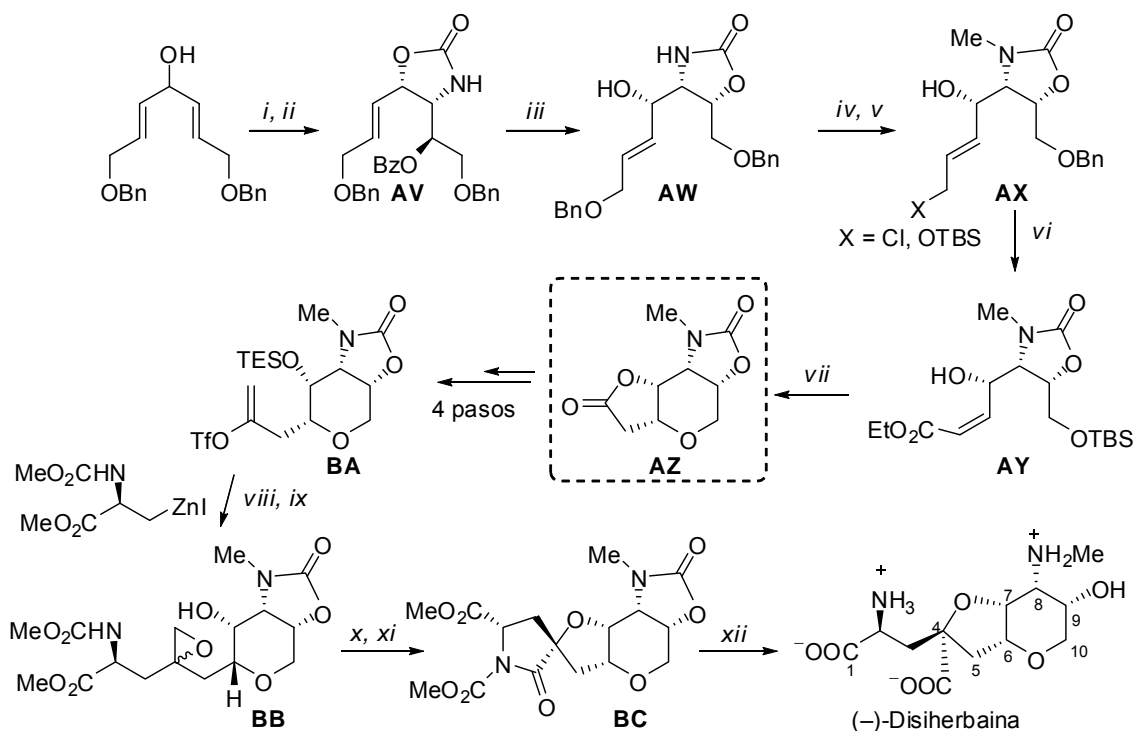


La síntesis del intermedio clave de tipo lactona bicíclica **AZ** se llevó a cabo en 13 pasos desde un divinil carbinol simétrico comenzando con una epoxidación catalítica Katsuki-Sharpless, inversión del hidroxilo y formación del carbamato para obtener **AV** (Esquema 3.26). La metanolisis y migración del carbamato dio lugar a **AW** que tras secuencias de protección, *N*-metilación, desprotección y reprotección condujo a **AX**. La ozonolisis y reacción de Horner-Emmons condujo a **AY**, que tras lactonización dio lugar a la lactona clave **AZ**. Este intermedio se transformó en 4 pasos en triflato **BA** que tras acoplamiento catalizado por Pd con el derivado de zinc y posterior epoxidación que resultó una de las limitaciones de esta

¹²⁰ (a) Masaki, H.; Maeyama, J.; Kamada, K.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5216-5217. Para una aproximación similar que sintetiza el anillo de tetrahidropirano a partir de un precursor cíclico, véase: (b) Sasaki, M.; Koike, T.; Sakai, R.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3923-3926.

aproximación, dio lugar a **BB** como mezcla de diastereoisómeros. Por apertura del epóxido y oxidación se obtuvo la lactama **BC** que tras hidrólisis en medio básico condujo al producto final.

Esquema 3.26



i. a) D-DIPT, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, $t\text{BuOOH}$, TM 4 Å, CH_2Cl_2 , -25°C . b) DIAD, Ph_3P , $p\text{-(NO}_2)_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, tolueno, -25°C . c) K_2CO_3 , MeOH, 64%. ii. a) PhCONCO , THF. b) K_2CO_3 , $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$, MeCN, 0°C , 87%. iii. NaOMe, MeOH, 75%. iv. a) TBSCl, imidazol, DMF. b) NaH, MeI, DMF, 80%. v. a) BCl_3 , CH_2Cl_2 , -60°C . b) TBSCl, imidazol, 74%. vi. a) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, -78°C , Me_2S . b) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF, -78°C a 0°C , 90%. vii. a) 47% HF, 70°C . b) NaHCO_3 , 71%. viii. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, LiCl, $\text{C}_6\text{H}_6\text{-DMA-HMPA}$, 80°C , 73%. ix. a) HCl, 1 M, THF. b) $m\text{-CPBA}$, CH_2Cl_2 , 70%. x. a) PPTS, acetona. b) NaOMe, MeOH, 58%. xi. TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 76%. xii. 41% NaOH, reflujo, 100%.

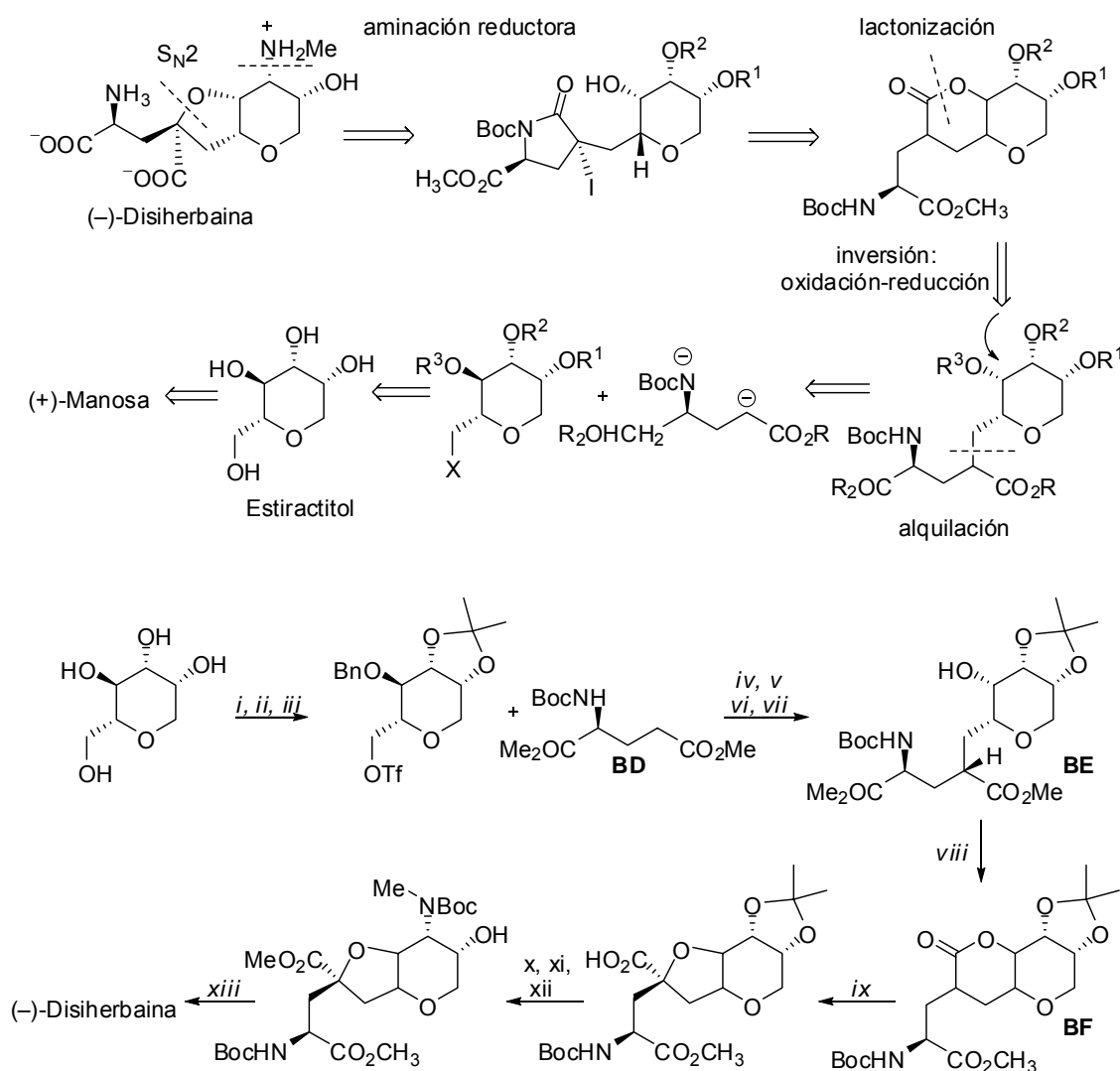
Chamberlin y *col.* emplearon una aproximación diferente para la síntesis del producto natural (Esquema 3.27).¹²¹ El átomo de nitrógeno se introdujo en las últimas etapas mediante aminación reductora. A partir de una lactona intermedia mediante una secuencia de α -halogenación, translactonización y sustitución nucleófila, se sintetizó el anillo de tetrahidrofuran. El fragmento de α -aminoácido se introdujo por alquilación y el anillo de tetrahidropirano procedía del Estiractitol, derivado de la (+)-Manosa. A partir del derivado con los grupos hidroxilo protegidos, se llevó a cabo la alquilación del grupo hidroximetilo con el fragmento **BD**, que tras desprotección e inversión del hidroxilo mediante una secuencia de oxidación reducción dio lugar al intermedio **BE**. La lactonización en medio ácido condujo a la

¹²¹ Phillips, D.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3194-3201.

lactona **BF** a partir de la cual siguiendo la secuencia mencionada, se formó el anillo de tetrahidrofurano. La introducción del grupo *N*-Me mediante aminación reductora y la desprotección en medio ácido llevaron a completar la secuencia de síntesis de (–)-Disiherbaina.

Esquema 3.27

Chamberlin y col., *J. Org. Chem.* **2002**

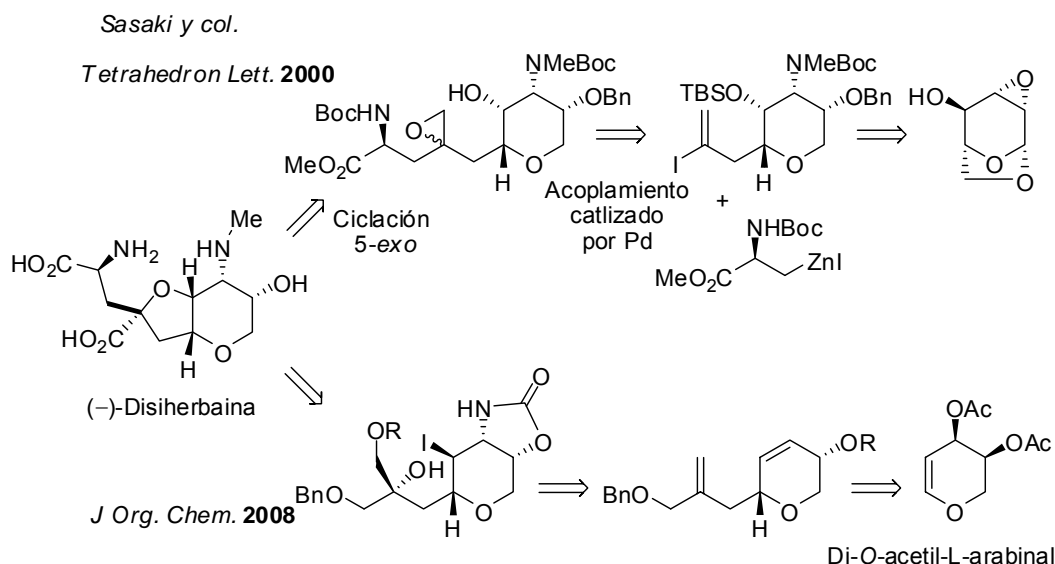


i. a) TBDPSCI. b) 2,2-dimetoxipropeno, H^+ . *ii.* a) BnBr, 15-corona-5. b) TBAF, 80% (3 pasos). *iii.* Tf_2O , 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, 100%. *iv.* LHMDs, HMPA, THF, $-78^\circ C$, 75%. *v.* H_2 , 10% Pd/C, THF, 100%. *vi.* TPAP, NMO, 95%. *vii.* $NaBH_4$, MeOH, 100%. *viii.* H^+ cat., 72%. *ix.* a) NaHMDS, I_2 . b) Bisulfito/ OH^- , 48%. *x.* $TMSCHN_2$, 77%. *xi.* $FeCl_3 \cdot SiO_2$, $CHCl_3$, 100%. *xii.* a) TPAP, NMO. b) CH_3NH_3Cl , $Ti(O^iPr)_4$, $NaBH_4$. c) Boc_2O , 18% (3 pasos). *xiii.* a) HCl 1.6 M, $60^\circ C$. b) Intercambio iónico, 55%.

Recientemente Sasaki y col. han publicado una síntesis total alternativa que mejora su aproximación previa, y que solventa el problema encontrado anteriormente para crear el

estereocentro en C-4, similar al encontrado por *Hatakeyama y col.*¹²² En lugar de emplear una estrategia de epoxidación y apertura del epóxido para crear el anillo de tetrahydrofurano, en este caso llevaron a cabo una ciclación intramolecular mediante sustitución nucleófila. La funcionalidad de *cis* amino alcohol en C-8 y C-9 se introdujo antes de construir el biciclo mediante yodoaminociclación de un carbamato intermedio.

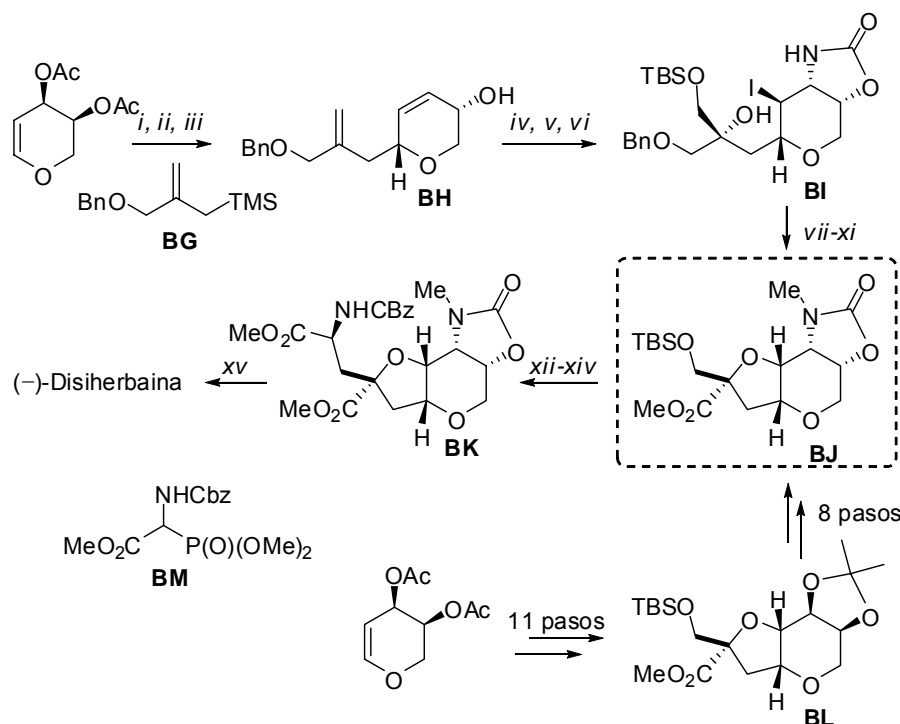
Esquema 3.28



A partir del diacetato de L-arabinal, mediante C-glicosilación, e inversión del alcohol se obtuvo el intermedio **BH** que se transformó en el correspondiente *N*-benzoil carbamato (Esquema 3.29). Éste se sometió a una yodociclación, desprotección y dihidroxilación para obtener **BI**, que dio lugar a la estructura bicíclica **BJ** tras ciclación, y posteriores transformaciones. A partir de este intermedio se completó la síntesis del producto natural a través del intermedio **BK** para introducir la cadena de aminoácido. El intermedio **BJ** resultó también accesible a partir de la estructura **BL**, intermedio común en la síntesis de Neodisiherbaina A y análogos preparado a partir del mismo azúcar de partida en 11 pasos. Esta ruta abría la posibilidad de acceder a diversos compuestos de la misma familia a partir de un único intermedio común.

¹²² Sasaki, M.; Tsubone, K.; Aoki, K.; Akiyama, N.; Shoji, M.; Oikawa, M.; Sakai, R.; Shimamoto, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 264-273.

Esquema 3.29

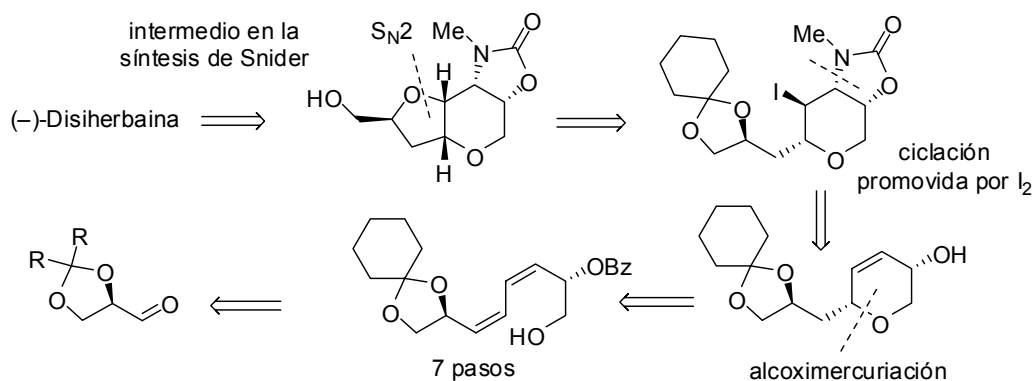
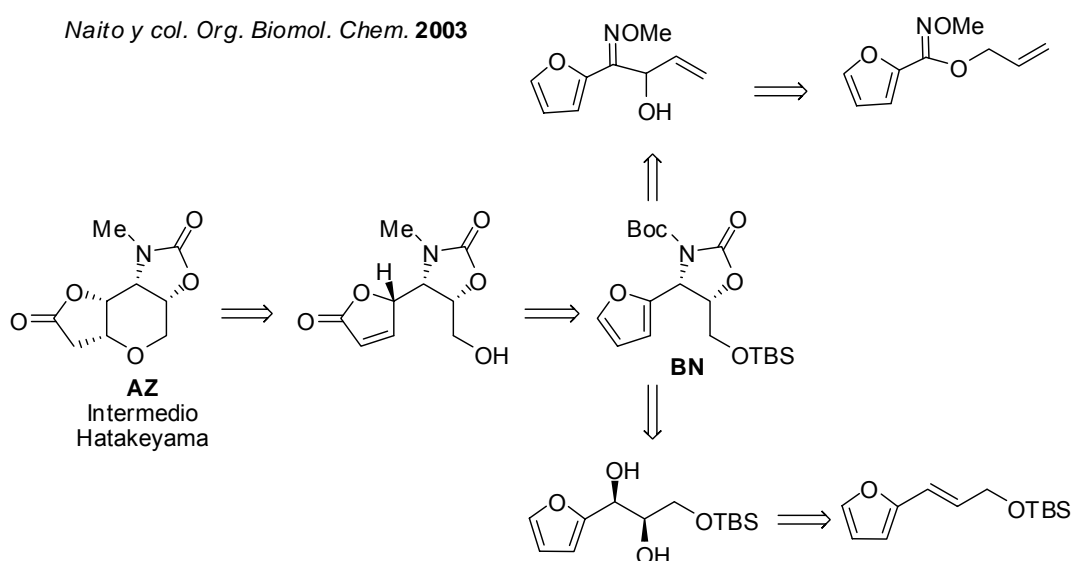


i. **BG**, Yb(OTf)₃, 87%. ii. K₂CO₃, MeOH, 92%. iii. a) DEAD, PPh₃, AcOH, 97%. b) K₂CO₃, MeOH, 97%. iv. a) BzNCO, THF. b) NaI, ^tBuOCl, MeCN, 86% (2 pasos). v. LiBH₄, MeOH, THF, 0 °C, 64%. vi. OsO₄, (DHQD)₂AQN, ^tBuOH/H₂O, 88%. vii. TBSCl, Et₃N, 84%. viii. piridina, Δ, 70%. ix. NaH, MeI, DMF, 87%. x. H₂, Pd/C, EtOAc, 87%. xi. a) SO₃, piridina, DMSO, Et₃N. b) NaClO₂. c) TMSCHN₂, 63% (3 pasos). xii. TBAF, 84%. xiii. a) SO₂, piridina, Et₃N, DMSO. b) **BM**, tetrametilguanidina, 73% (2 pasos). xiv. H₂, [Rh(I)(COD)-(S,S)Et-DuPHOS]⁺OTf⁻, THF, 83%. xv. 40% NaOH, MeOH, 45 °C, 84%.

Se han descrito múltiples síntesis formales y parciales así como estudios dirigidos a la síntesis de productos relacionados con (-)-Disiherbaina (Esquema 3.30).¹²³ Kang y col. han publicado una síntesis formal de la (-)-Disiherbaina, llegando a uno de los intermedios de la síntesis de Snider.^{123c} En esta aproximación, el anillo de tetrahidrofurano también se construyó por sustitución nucleófila intramolecular y para el anillo de dihidropirano se utilizó una reacción de alcoximercuriación. El intermedio de Hatakeyama **AZ** fue sintetizado por Naito y col. empleando dos aproximaciones, que implicaban una transposición 1,2 imino Wittig de un alil furohidroximato y la dihidroxilación asimétrica de un derivado furilpropenol (Esquema 3.30).^{123b}

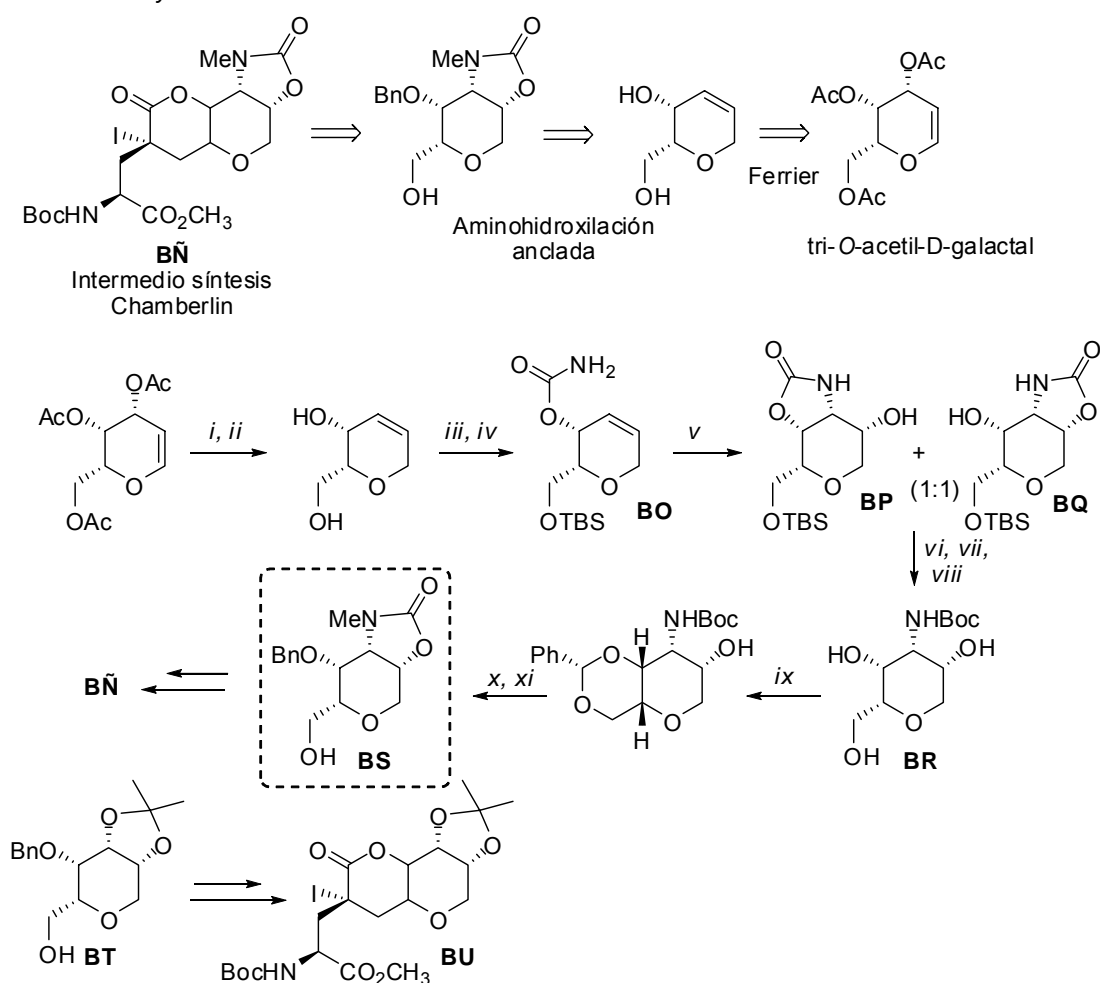
¹²³ Síntesis formales y parciales: (a) Naito, T.; Nair, J. S.; Nishiki, A.; Yamashita, K.; Kiguchi, T. *Heterocycles* **2000**, 53, 2611-2615. (b) Miyata, O.; Iba, R.; Hashimoto, J.; Naito, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 772-774. (c) Kang, S. H.; Lee, Y. M. *Synlett* **2003**, 993-994. (d) Huang, J.-M.; Xu, K.-C.; Loh, T.-P. *Synthesis* **2003**, 755-764. (e) Cohen, J. L.; Chamberlin, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2533-2536. Estudios relacionados: (d) Véase ref 117b (e) Cohen, J. L.; Limon, A.; Miledi, R.; Chamberlin, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2189-2194. (f) Véase ref 118. (g) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9373-9381.

Esquema 3.30

Kang y col., *Synlett* 2003Naito y col. *Org. Biomol. Chem.* 2003

Un trabajo reciente descrito por *Chamberlin y col.* emplea la reacción de aminohidroxilación anclada de Donohoe para instalar la funcionalidad de *sin* amino diol (Esquema 3.31).^{123e} La síntesis del intermedio necesario para efectuar la aminohidroxilación se realizó a partir de D-Galactal, transformándolo mediante una transposición de Ferrier, protección del hidroxilo y formación del carbamato en el intermedio **BO** (Esquema 3.31). La reacción de aminohidroxilación condujo a una mezcla 1:1 de la oxazolidinona esperada **BP** y su regioisómero **BQ** resultante de la migración del carbamato. Esta mezcla se protegió y se hidrolizaron los carbamatos para obtener un único producto **BR**, que tras protección, metilación y desprotección condujo al intermedio **BS**. Esta estructura en la que se incorpora en los primeros pasos el grupo amino en C-8 y que llevaría a **BÑ**, sería la alternativa a **BT**, intermedio en aproximaciones previas que daba lugar a **BU** y que requería una secuencia de oxidación y aminación reductora para obtener el *N*-metil aminoalcohol final con bajo rendimiento.

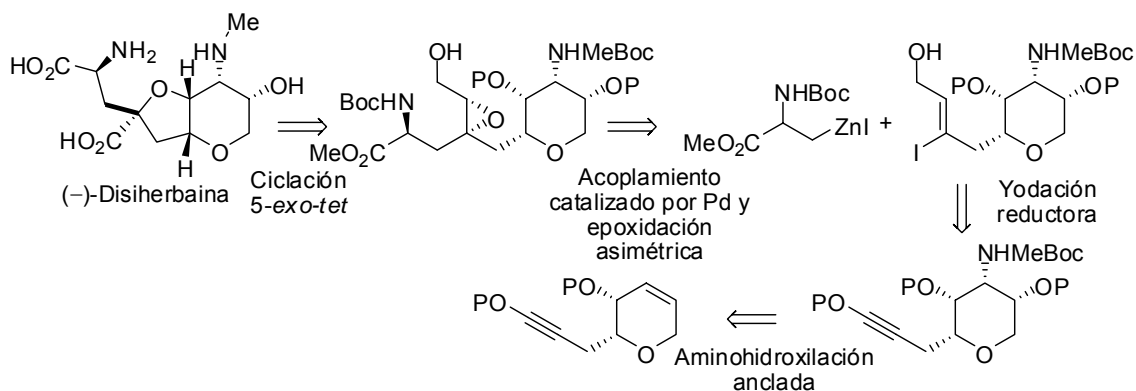
Esquema 3.31

Chamberlin y col. *Tetrahedron Lett.* **2007**

i. Et₃SiH, InCl₃, MeCN, μ w, 88%. *ii.* NaOMe, MeOH, 97%. *iii.* TBSCl, imidazol, DMF. *iv.* a) Cl₃CCONCO, CH₂Cl₂. b) K₂CO₃, MeOH/H₂O, 96%. *v.* ^tBuOCl, NaOH, K₂OsO₂(OH)₄, (DHQ)₂PHAL, *n*-PrOH/H₂O, 75%. *vi.* Boc₂O, Et₃N, DMAP, THF. *vii.* TBAF, AcOH, DMF, 86% (2 pasos). *viii.* Cs₂CO₃, MeOH, 96%. *ix.* PhCH(OMe)₂, CSA, CH₂Cl₂, 78%. *x.* KO^tBu, MeI, THF, 95%. *xi.* PhBCl₂, Et₃SiH, 4 Å, CH₂Cl₂, 92%.

Esta estrategia ha sido empleada también recientemente por *Hatakeyama y col.* combinándola con su aproximación para la síntesis del análogo Neodisiherbaina A para la síntesis de (–)-Disiherbaina.¹²⁴ Los autores formaron el anillo de tetrahidrofurano en las últimas etapas mediante una ciclación 5-*exo-tet* y oxidación de un epoxi alcohol resultante de una epoxidación asimétrica (Esquema 3.32). Este intermedio procedía del acoplamiento catalizado por Pd de un organozinc y un yoduro, que se preparó por yodación reductora de un alquino que ya contenía los cuatro estereocentros *cis*. La preparación de este producto se llevó a cabo mediante aminohidroxilación anclada del alcohol alílico con la sustitución adecuada.

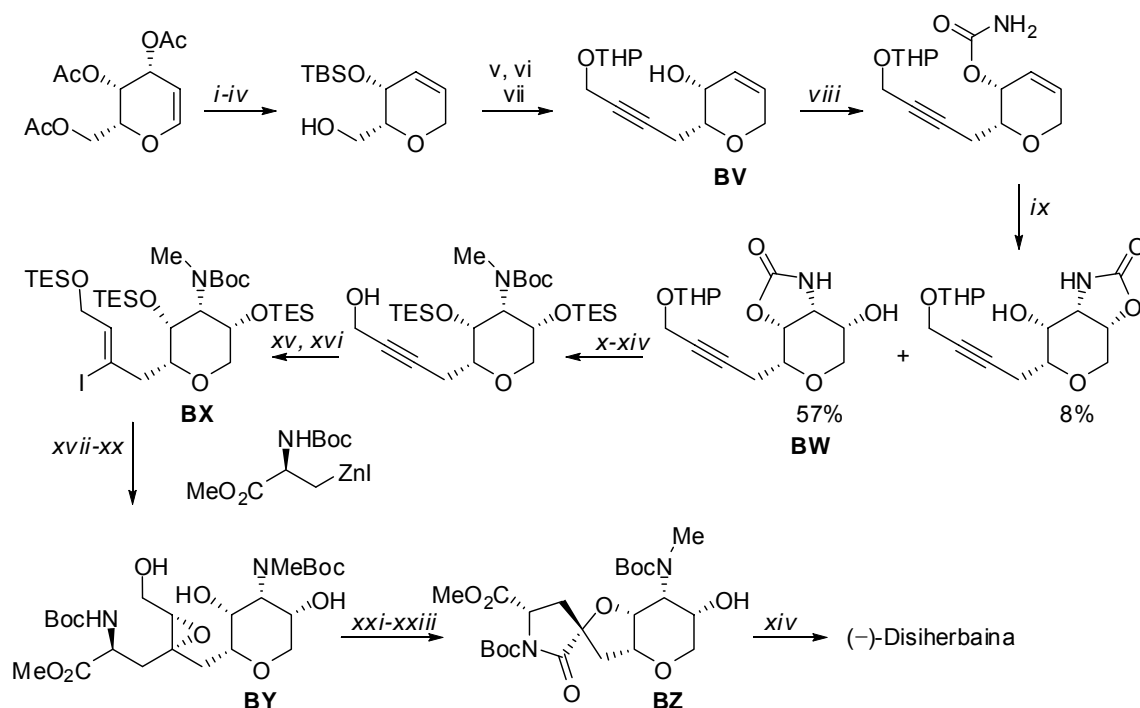
Esquema 3.32

Hatakeyama y col. *Chem. Commun.* **2007**

La síntesis se inició a partir de tri-O-acetil-D-Galactal, transformándolo en el alquino **BV** que se transformó en el carbamato necesario para llevar a cabo la reacción de aminohidroxilación anclada obteniendo una mezcla de regioisómeros con **BW** como mayoritario (Esquema 3.33). La mezcla se transformó en un intermedio avanzado mediante una secuencia de protección como acetónido, reducción e hidrólisis ácida, seguida de *tert*-butoxicarbonilación. Tras acetilación, sililación y metanolisis se protegieron los hidroxilos secundarios y la reacción con Red-Al, seguida de tratamiento con yodo, condujo al yoduro **BX**. La síntesis se completó usando la metodología que el grupo había empleado anteriormente, por acoplamiento catalizado por Pd con el reactivo de zinc, epoxidación asimétrica del alqueno y ciclación intramolecular.

¹²⁴ Takahashi, K.; Matsumura, T.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2007**, 4158-4160.

Esquema 3.33



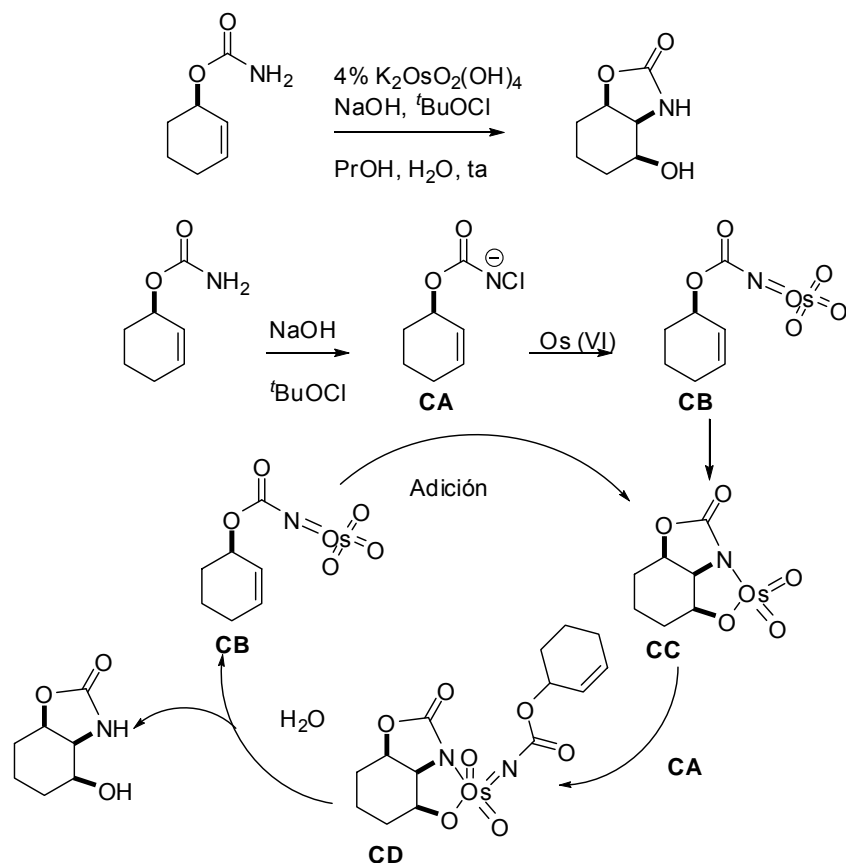
i. Et_3SiH , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 0 °C. ii. NaOMe , MeOH , ta. iii. TBDMSCl , imidazol, DMF, ta. iv. NH_4F , MeOH , ta, 88% (4 pasos). v. 2,6-lutidina, Tf_2O , CH_2Cl_2 , -78 °C. vi. $n\text{-BuLi}$, $\text{THPOCH}_2\text{CCH}$, DMPU, THF, -65 °C, 81% (2 pasos). vii. TBAF, THF, ta, 100%. viii. a) CCl_3CONCO , CH_2Cl_2 , 0 °C. b) K_2CO_3 , MeOH , ta, 100%. ix. $t\text{BuOCl}$, NaOH , DIPEA, $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $n\text{-PrOH}$, ta, 65%. x. 2-metoxipropeno, PPTS, DMF-acetona. xi. LiAlH_4 , THF, 0 °C, 80% (2 pasos). xii. Ac_2O , piridina. xiii. 2,6-lutidina, Et_3SiOTf , CH_2Cl_2 . xiv. K_2CO_3 , MeOH , ta, 80% (3 pasos). xv. a) Red-Al, Et_2O , 0 °C. b) I_2 , -40 °C-ta. xvi. Et_3SiCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 58% (2 pasos). xvii. $(\text{PPh}_3)\text{Pd}$, C_6H_6 , HMPA, dimetilacetamida, 80 °C. xviii. TBAF, AcOH, THF, 91% (2 pasos). xix. L-DIPT, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, $t\text{BuOOH}$, TM 4 Å, CH_2Cl_2 , -35 °C, 79%. xx. TBAF, AcOH, THF. xxi. PPTS, CH_2Cl_2 , ta. xxii. NaIO_4 , THF- H_2O . xxiii. TPAP, NMO, TM 4 Å, MeCN. xiv. HCl 6 M, 80 °C.

La reacción de aminohidroxilación anclada estudiada por Donohoe y col.¹²⁵ se desarrolló con el objetivo de controlar la regioquímica de la aminohidroxilación de Sharpless¹²⁶ necesario al oxidar olefinas no simétricas. La unión de la fuente de nitrógeno (un carbamato) al grupo hidroxilo, daría lugar a una aminohidroxilación intramolecular con total control de la regioquímica. Las condiciones iniciales descritas por Donohoe implicaban el uso de medio básico y de un halocarbamato que actuara como reoxidante, por tanto era necesario un agente clorante. El mecanismo propuesto para el proceso es similar al de la aminohidroxilación de

¹²⁵ (a) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Helliwell, M.; Keenan, M. *Chem. Commun.* **2001**, 2078-2079. (b) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Cowley, A.; Keenan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12934-12935. (c) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Pye, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2025-2028. (d) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Pye, R. J.; Keenan, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2583-2585. (e) Kenworthy, M. N.; McAllister, G. D.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6661-6664. (f) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Pye, R. J.; Keenan, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1275-1277. (g) Kenworthy, M. N.; Taylor, R. J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 603-611. (h) Donohoe, T. J.; Chughtai, M. J.; Klauber, D. J.; Griffin, D.; Campbell, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2514-2515. (i) Donohoe, T. J.; Bataille, C. J. R.; Gattrell, W.; Kloesges, J.; Rossignol, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1725-1728.

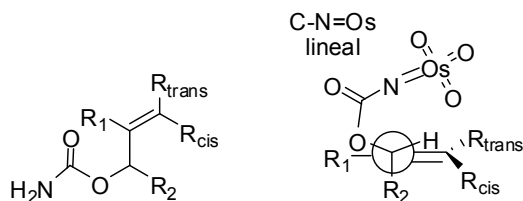
¹²⁶ Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2733-2746.

Sharpless, la diferencia fundamental es la unión entre el sustrato olefinico y el carbamato (Esquema 3.34). Tras la cloración y desprotonación del carbamato, el equivalente de nitreno **CA** se combina con osmiato potásico para formar la especie **CB** que se adiciona al alqueno (bajo la influencia de un ligando de tipo amina) para dar **CC**. Se propone que primero el osmio es reoxidado por adición de otra molécula de **CA** para dar la especie **CD**. La hidrólisis de esta especie glicolato libera el producto de aminohidroxilación y regenera la especie de osmio activa inicial **CB**, completando así el ciclo catalítico.

Esquema 3.34

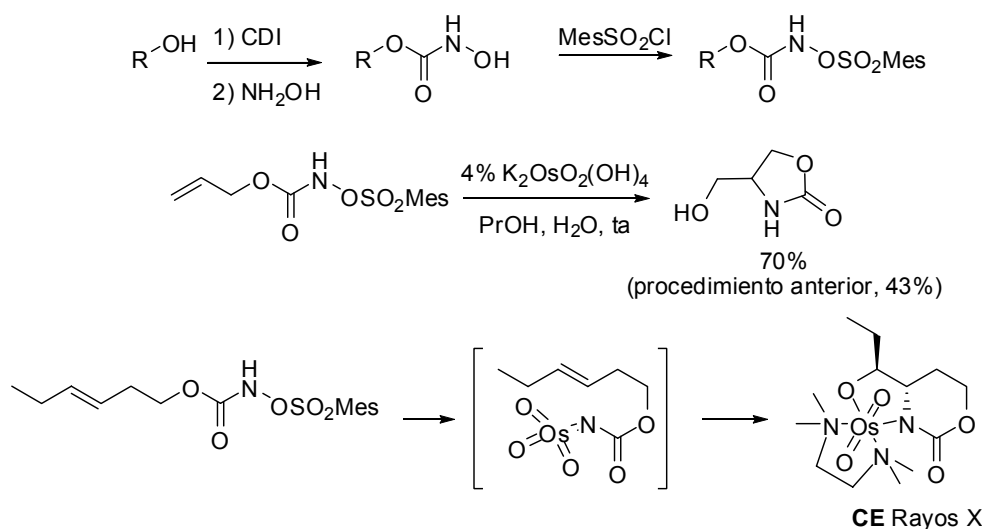
Mediante esta metodología se podía llevar a cabo la aminohidroxilación con alta selectividad tanto en sistemas cíclicos como acíclicos.^{125d} La reacción transcurría a través de la conformación representada en la Figura 3.11, lo que justificaba la gran selectividad *sin* del proceso.

Figura 3.11



Estudios detallados del proceso llevaron a observar que la cloración del alqueno era una reacción secundaria competitiva (causada por $tBuOCl$) que provocaba una disminución en los rendimientos. De esta manera, *Donohoe y col.* propusieron unas condiciones alternativas empleando *N*-sulfoniloxi derivados como reoxidantes en el proceso.^{125h} El nuevo protocolo permitía llevar a cabo la reacción sin agente clorante ($tBuOCl$) y sin hidróxido como base (Esquema 3.35). La reacción también se llevó a cabo con osmio estequiométrico y TMEDA (tetrametiletilendiamina) para poder aislar el azaglicolato de osmio **CE** cuya estructura se determinó por rayos X, confirmando la adición *sin* sobre el alqueno. Esta estructura apoyaba el mecanismo general de oxidación de Os (VI) utilizando *N*-sulfoniloxi carbamatos. Nuevos estudios realizados por el mismo grupo relacionados con la naturaleza del grupo saliente del nitrógeno han permitido disminuir la carga catalítica de osmio en el proceso hasta 1% mol, manteniendo altos rendimientos.¹²⁵ⁱ

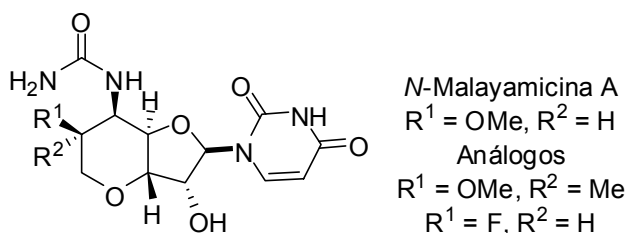
Esquema 3.35



Además del aminoácido (–)-Disiherbaina como potencial objetivo sintético, el esqueleto bicíclico de Malayamicina A parecía una estructura accesible para la aplicación de nuestra metodología. Se trata de un *C*-nucleósido que presenta actividad fungicida, aislado del microorganismo *Streptomyces malaysiensis* cuya estructura se propuso basándose en estudios detallados de RMN y en estudios de degradación. La estructura y estereoquímica de

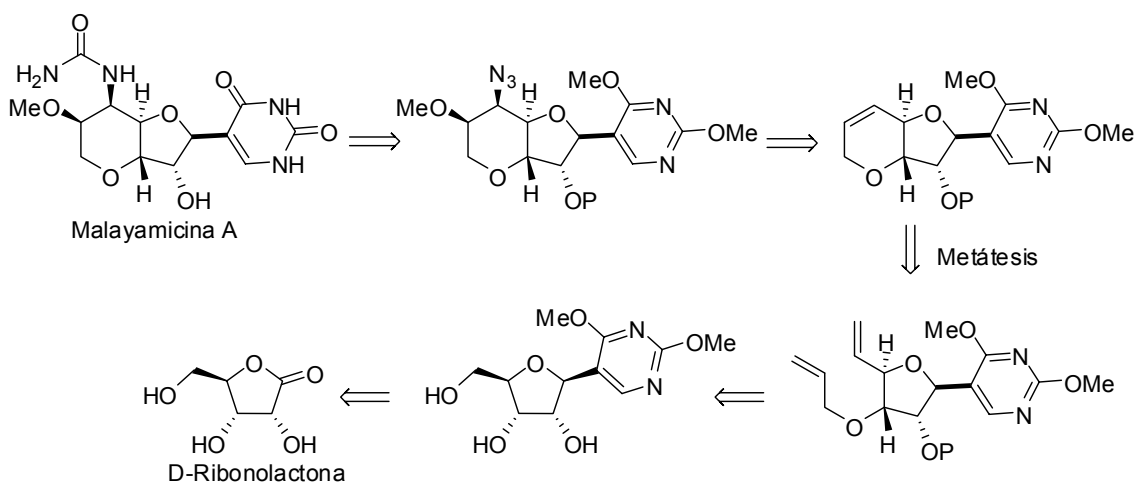
Malayamicina A se confirmó mediante la síntesis total del producto,¹²⁷ y esa metodología se ha empleado para preparar a su vez análogos semi sintéticos, *N*-malayamicina A y nucleósidos de purina y pirimidina relacionados (Figura 3.12).¹²⁸

Figura 3.12



La única síntesis de Malayamicina A, descrita por *Hanessian y col.*, considera varios puntos importantes como la formación estereocontrolada del enlace anomérico C-5-uracilo, la construcción de la estructura bicíclica de perhidrofuropirano con fusión *trans* y la incorporación de las funcionalidades adecuadas para lograr la estereoquímica deseada en todos los centros (Esquema 3.36). La secuencia implicaría la formación del anillo de pirano mediante una reacción de metátesis de un precursor pseudouridina preparado a partir de D-ribonolactona. Un reto de esta síntesis era la introducción estereocontrolada de la funcionalidad de *cis* amino diol, que finalmente se llevó a cabo mediante la formación del epóxido y apertura con azida, seguido de una secuencia de oxidación reducción para obtener la estereoquímica adecuada en el centro oxigenado.

Esquema 3.36

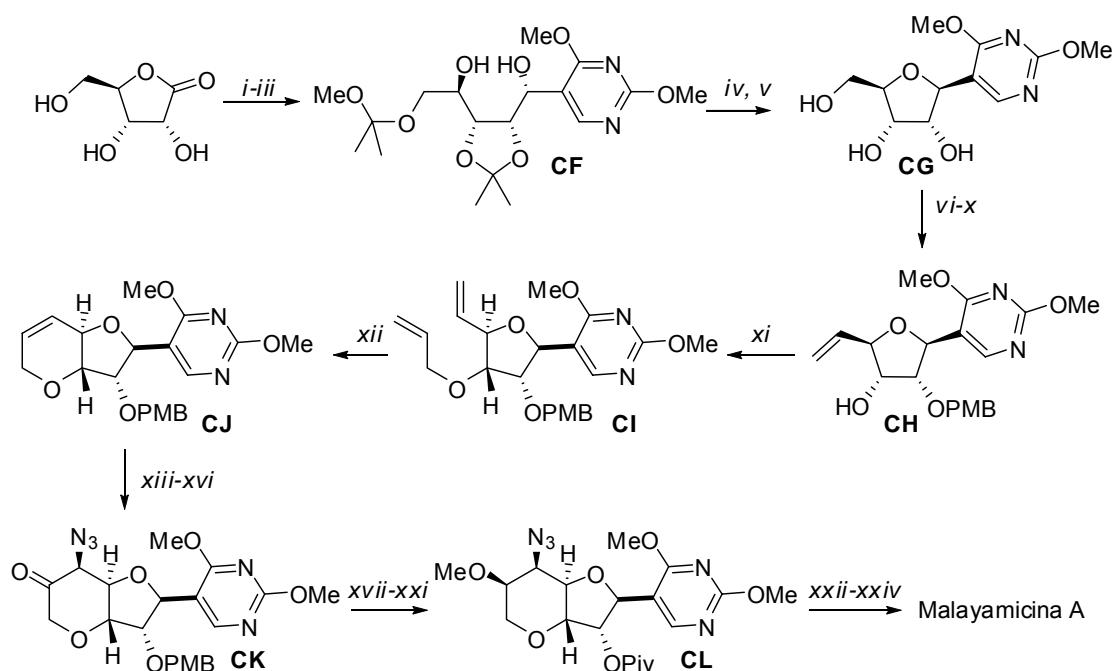


¹²⁷ Hanessian, S.; Marcotte, S.; Machaalani, R.; Huang, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4277-4280.

¹²⁸ (a) Hanessian, S.; Huang, G.; Chenel, C.; Machaalani, R.; Loiseleur, O. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6721-6734. (b) Hanessian, S.; Marcotte, S.; Machaalani, R.; Huang, G.; Pierron, J.; Loiseleur, O. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5201-5214.

Partiendo de D-ribonolactona mediante protección del diol, adición de litiopirimidina y reducción, se obtuvo **CF** que tras inversión de Mitsunobu, cicloeterificación y desprotección del acetal condujo a **CG** (Esquema 3.37). La secuencia de protección-deprotección selectiva de los alcoholes permitió llevar a cabo la oxidación del alcohol primario y posterior reacción de Wittig para obtener **CH**. La alilación condujo al intermedio **CI** que por metátesis generó el ciclo de dihidropirano en la estructura **CJ**. La introducción de las funciones oxigenada y nitrogenada sobre el doble enlace a través de una bromhidrina intermedia, formación de un epóxido catalizado por base y tratamiento con azida sódica, condujeron a **CK**. La reducción, metilación y modificación de grupos protectores generaron **CL** que finalmente se transformó en el producto natural por introducción del resto urea y desprotección.

Esquema 3.37



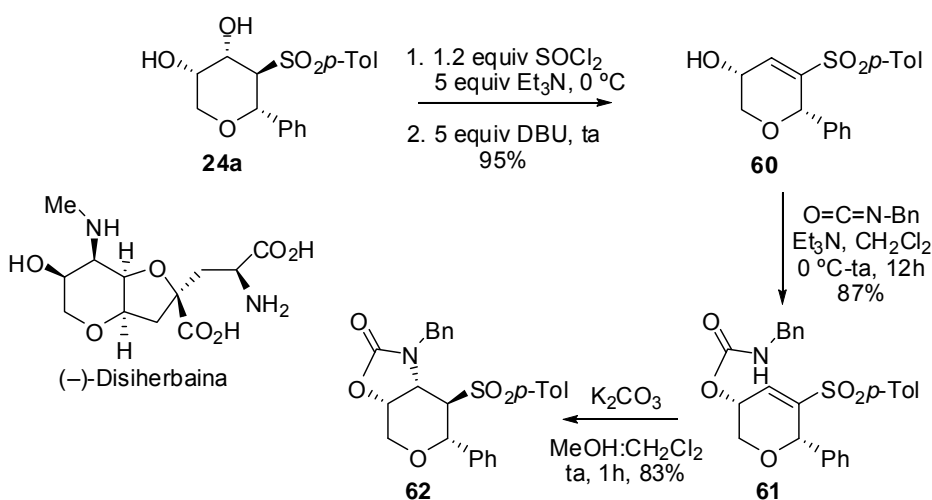
i. 2,2-dimetoxipropano, PPTS, Na₂SO₄, 60 °C, 84%. *ii.* 2,4-dimetoxi-5-litiopirimidina, THF, -78 °C, 65%. *iii.* L-Selectride, ZnCl₂, CH₂Cl₂-THF, -78 °C-ta, 86%. *iv.* DIAD, PPh₃, THF, 86%. *v.* 70% AcOH, reflujo, 84%. *vi.* 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano piridina, 25 °C, 95%. *vii.* NaH, PMBB, DMF/THF, 84%. *viii.* HCl 1 N, dioxano, 88%. *ix.* DMSO, (COCl)₂, DIPEA, CH₂Cl₂. *x.* Ph₃PCH₃Br, NaHMDS, THF, 36% (2 pasos). *xi.* Bromuro de alilo, NaH, DMF, 91%. *xii.* Cat. de Grubbs, 94%. *xiii.* NBS, H₂O, THF. *xiv.* NaOH, THF. *xv.* NaN₃, CH₃OCH₂CH₂OH, 43% (3 pasos). *xvi.* Dess-Martin, CH₂Cl₂. *xvii.* NaBH₄, MeOH. *xviii.* NaH, MeI, DMF, 76% (2 pasos). *xix.* DDQ, H₂O, CH₂Cl₂, 84%. *xx.* PivCl, DMAP, Et₃N, piridina. *xxi.* TMSCl, NaI, MeCN, 42% (2 pasos). *xxii.* Me₃P, H₂O, THF. *xxiii.* Cl₃CCONCO, CH₂Cl₂. *xxiv.* MeNH₂, MeOH, H₂O, 60% (3 pasos).

3.3.2. ANTECEDENTES DEL GRUPO DE TRABAJO.

Como ya se ha comentado en el Capítulo 2, en el contexto de los estudios de reactividad realizados sobre sulfinil dihidropiranos y con objeto de generar un modelo para la síntesis de Disiherbaina, se estudió la reacción de dihidroxilación del sustrato **10a** para obtener selectivamente el sulfonyl diol **24a** (Esquema 2.15). El diol se transformó en la vinil sulfona **60**

empleando la metodología descrita por Rayner para la síntesis de γ -hidroxi vinil sulfóxidos a partir de sulfonil 2,3-dioles acíclicos (Esquema 3.38).¹²⁹ A partir de la sulfona **60** por tratamiento con isocianato de bencilo se obtuvo el carbamato **61** que permitió la formación de la oxazolidinona **62** con alto rendimiento.¹³⁰ La estructura obtenida presentaba, a excepción del centro en α al grupo sulfonilo, la configuración relativa enantiomérica respecto a la (-)-Disiherbaina.

Esquema 3.38



Las opciones razonables que podían considerarse para transformar una estructura del tipo de **62** en la funcionalidad requerida, implicarían además de la sustitución del grupo fenilo por un resto adecuado, la transformación de la sulfona en un grupo carbonilo,¹³¹ y una reducción para obtener el α -hidroxilo deseado. Normalmente esta transformación requeriría una metalación en el centro que soporta la sulfona y captura del anión con un electrófilo oxigenado. La estructura concreta de estos intermedios, con dos buenos grupos salientes flanqueando la sulfona metalada, sugería que podrían existir reacciones de β -eliminación que compitieran con el proceso. Estas consideraciones, junto con la longitud de la secuencia sintética, hicieron que no se considera llevar más allá el estudio de esta ruta.

3.3.3. OBJETIVOS.

A la vista de los antecedentes del grupo de trabajo, se evaluó la posibilidad de una aproximación alternativa, partiendo de un sulfóxido de tipo **10** con la funcionalidad adecuada en

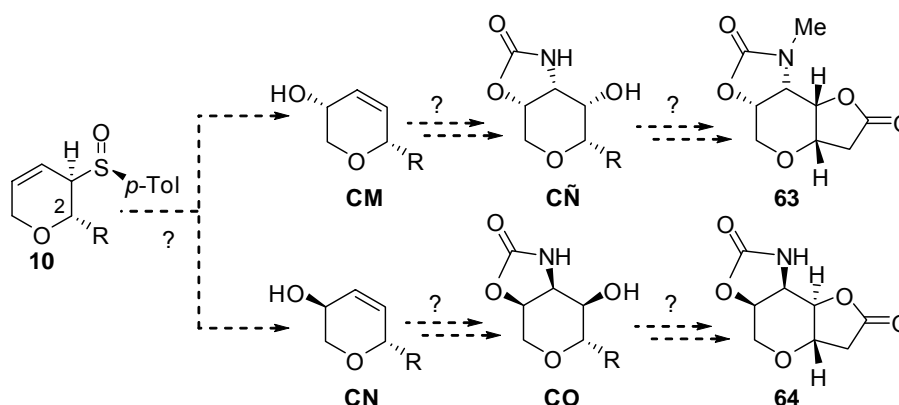
¹²⁹ Westwell, A. D.; Thornton-Pett, M.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 847-859.

¹³⁰ Para un ejemplo de adición intramolecular de carbamatos a vinil sulfóxidos y sulfonas, véase: Hiram, M.; Hioki, H.; Itô, S.; Kabuto, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3121-3124.

¹³¹ (a) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188-196. (b) Baudin, J.-B.; Julia, M.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2333-2334. (c) Hwu, J. R. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4432-4433. (d) Chemla, F.; Julia, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 547-553. (e) Hoppe, D.;

C-2 que pudiera transformarse en los alcoholes **CM** y **CN** mediante transposición sigmatrópica [2,3] y posteriormente en **CÑ** y **CO** mediante el protocolo de aminohidroxilación anclada (Esquema 3.39). La estructura **CÑ** después de realizar las transformaciones necesarias en la cadena en C-2 podría convertirse en **63** enantiómero del intermedio de la síntesis total de (-)-Disiherbaina descrita por Hatakeyama.^{120a} Para la estructura **CO** se podría aplicar una estrategia similar para la síntesis de **64** que presenta el esqueleto bicíclico central de desoximalayamicina A. En ambos casos el paso clave del plan sintético es la transposición sigmatrópica del alil sulfóxido de tipo **10** para obtener los alcoholes alílicos **CM** o **CN**.

Esquema 3.39



3.3.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.¹³²

Para evaluar la viabilidad de la parte inicial del esquema sintético de **63**, se partió del sustrato conocido y fácilmente disponible **10b** (Esquema 3.40), que tras someterse a las condiciones modificadas de transposición sigmatrópica condujo al alcohol alílico *trans* **13b** estereoselectivamente. Este alcohol *trans* se transformó en el isómero *cis* **14b** mediante reacción de Mitsunobu,¹⁰⁴ y a la vez, como ya se ha comentado anteriormente, pudo obtenerse directamente en un paso y con buen rendimiento, por transposición del sulfóxido **11b**. Como se vio en el Capítulo 2 el sulfóxido 2,3-*cis* **11b** se obtenía por ciclación con fosfacenos pero siempre con selectividades moderadas, por lo que la efectividad y rendimiento global del proceso para obtener el alcohol *cis*, era mayor empleando como sustrato de partida el isómero 2,3-*trans* **10b**. El tratamiento de **14b** con tricloroacetilisocianato seguido de tratamiento con K₂CO₃ acuoso en MeOH condujo al carbamato **65b** con excelente rendimiento. La aminohidroxilación del carbamato en las condiciones originales descritas por Donohoe,^{125a} llevó

Tebben, P.; Reggelin, M.; Bolte, M. *Synthesis* **1997**, 183-189. (f) Fujishima, H.; Takeshita, H.; Toyota, M.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2394-2399.

¹²⁰ (a) Masaki, H.; Maeyama, J.; Kamada, K.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5216-5217.

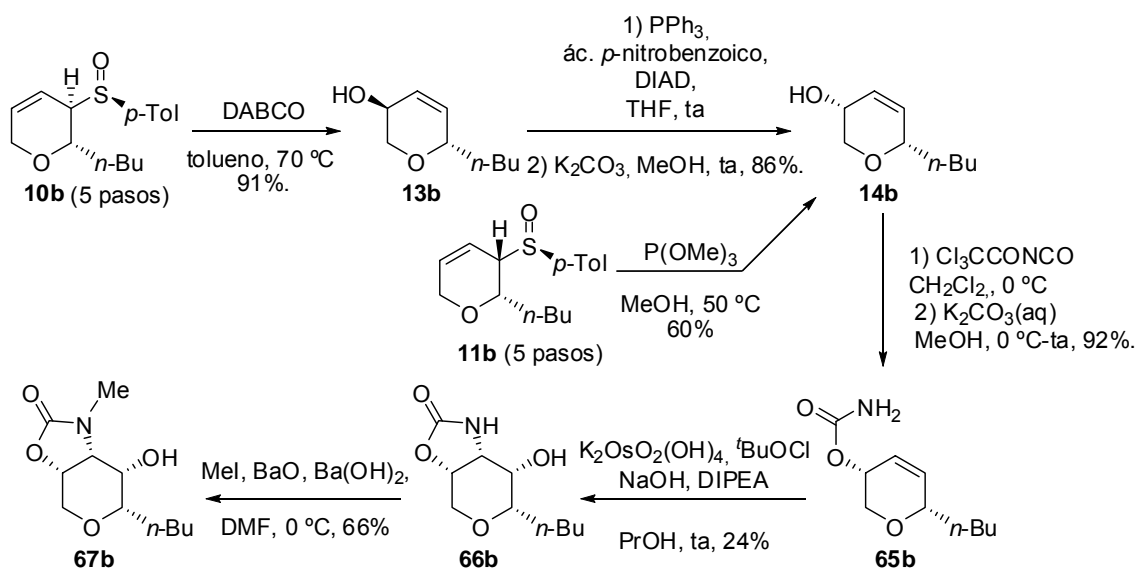
¹³² Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8141-8144.

¹⁰⁴ Hughes, D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 127-164.

¹²⁵ (a) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Helliwell, M.; Keenan, M. *Chem. Commun.* **2001**, 2078-2079.

al producto deseado **66b** con un 21-24% de rendimiento, junto con un 15-33% de sustrato de partida.¹³³

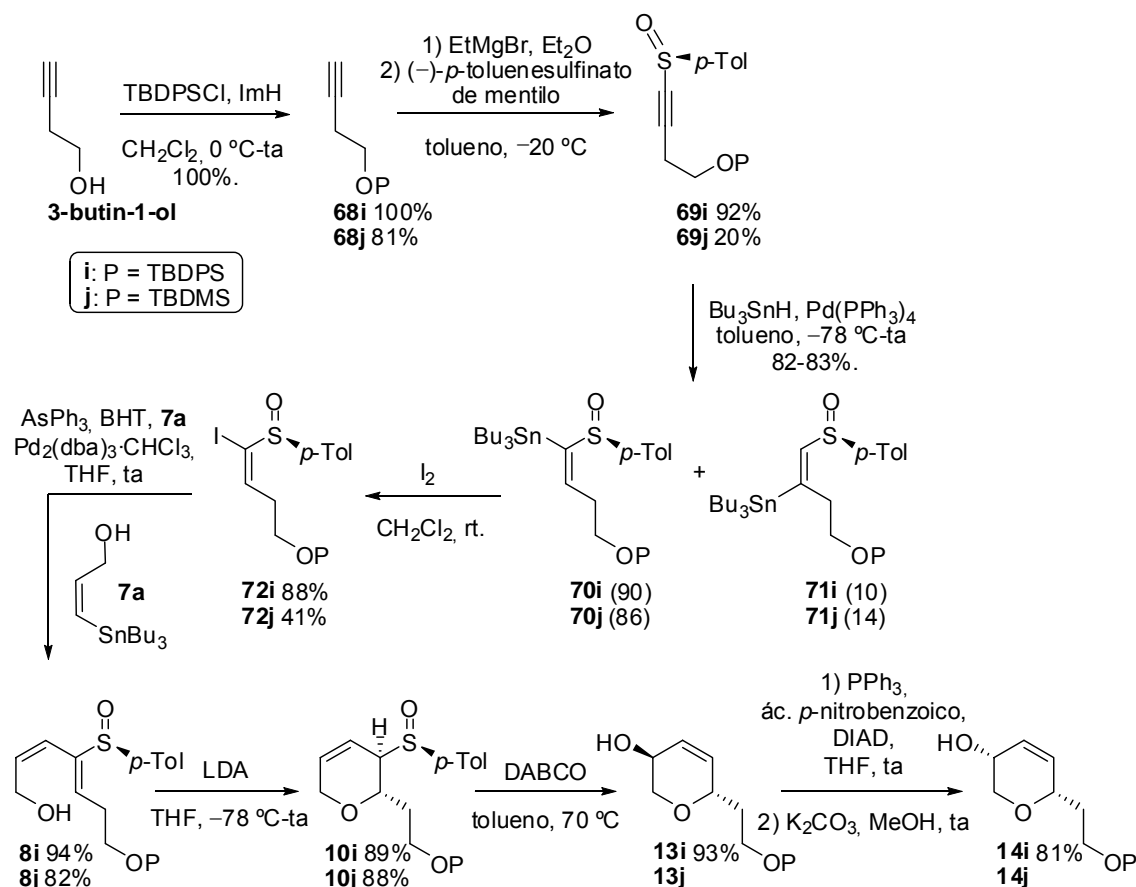
Esquema 3.40



Todos los esfuerzos para intentar mejorar el rendimiento de la transformación, incluyendo cambio de ligando de DIPEA a (DHQ)₂PHAL, cambios en los lotes y los proveedores de reactivos, etc. resultaron infructuosos. No obstante se completó el estudio modelo mediante *N*-metilación para obtener **67b** con un 66% de rendimiento. En este punto se decidió llevar a cabo la síntesis formal de *ent*-Disiherbaina, con la esperanza de poder mejorar el paso de aminohidroxilación para el sustrato concreto con la funcionalidad requerida en C-2 (Esquema 3.41).

¹³³ La aminohidroxilación se llevó a cabo en pequeña escala y se ha descrito que en estas condiciones los rendimientos varían de forma impredecible desde 4% a 40%. Véase: Curtis, K. L.; Fawcett, J.; Handa, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5297-5300.

Esquema 3.41

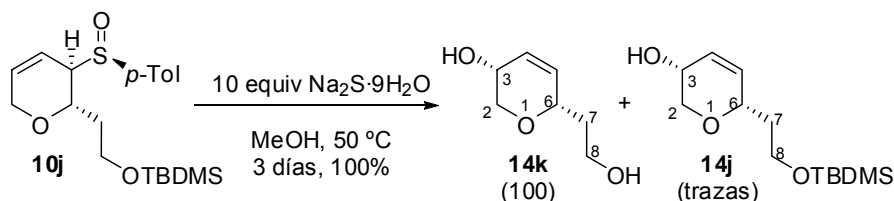


Para instalar la cadena lateral con sustitución adecuada en C-2 para poder formar la butirolactona en la estructura final, la síntesis se comenzó a partir del alquínol comercial 3-butin-1-ol protegiendo el grupo hidroxilo como éter de silicio. La primera opción fue emplear el grupo TBDMS y a partir del alquínol protegido **68j** se obtuvo el alquínil sulfóxido **69j** aunque con muy bajo rendimiento.¹³⁴ La hidroestannilación catalizada por paladio condujo a una mezcla 86:14 de los regioisómeros **70j** y **71j** y el intercambio estaño-yodo sobre **70j** condujo únicamente a un 41% del correspondiente yoduro.¹³⁵ El acoplamiento de Stille con **7a** y posterior ciclación del dieno con LDA condujo a **10j** con buen rendimiento. La transposición sigmatrópica de **10j** se exploró al mismo tiempo que se estudiaba la reactividad con $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (Esquema 3.42) con el objetivo de acceder directamente al alcohol 3,6-*cis* **14j** pero en su lugar se obtuvo el derivado desprotegido **14k**. Desafortunadamente todos los intentos de protección selectiva del alcohol primario para regenerar **14j** no fueron efectivos, por lo que se decidió

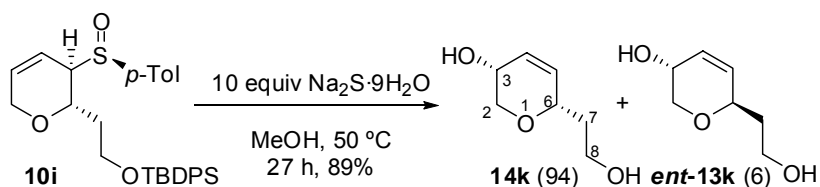
¹³⁴ Probablemente los bajos rendimientos en este paso se debieron a la estequiometría de la reacción, y no a factores intrínsecos al grupo protector, ya que en las primeras pruebas de la serie de TBDPS se observaron resultados similares hasta que se incrementó el exceso de Grignard respecto al sulfonato.

¹³⁵ La reacción se hidrolizó sin basificación previa, lo que provocó la desprotección de parte del producto, de ahí el bajo rendimiento.

cambiar el grupo protector a TBDPS suponiendo que éste resistiría el paso de transposición.¹³⁶ Se pensó que los ácidos sulfénicos formados durante el proceso de transposición sigmatrópica podrían ser la causa de la ruptura del éter de silicio, aunque la adición de un exceso de K_2CO_3 en el medio de reacción no fue suficiente para evitar la desprotección.

Esquema 3.42

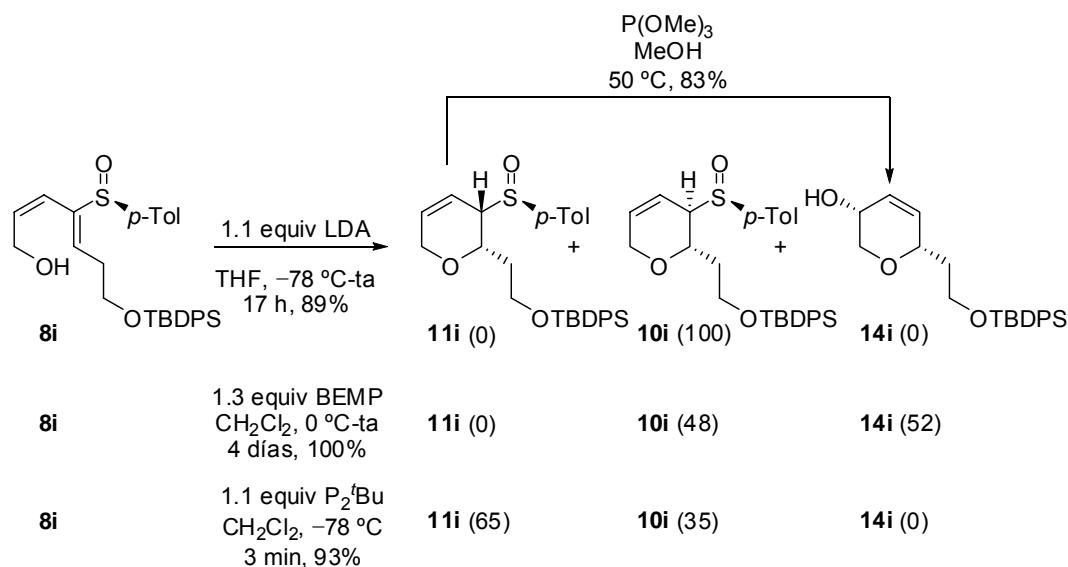
Por tanto se comenzó de nuevo la síntesis desde el alquínol comercial protegiéndolo como TBDPS y preparando el alquínil sulfóxido **69i** por reacción con EtMgBr y (–)-*p*-toluensulfonato de mentilo. (Esquema 3.41). La hidroestannilación y el intercambio estaño-yodo condujeron al yodo vinil sulfóxido **72i**, que se acopló por reacción de Stille con el vinil estannano **7a** para obtener el sulfinil dieno **8i** con excelente rendimiento. La ciclación en medio básico con LDA dio lugar al sulfinil dihidropirano **10i** como único isómero. Los primeros intentos de transposición sigmatrópica se llevaron a cabo de nuevo con $Na_2S \cdot 9H_2O$, sorprendentemente con resultados similares a la serie de TBDMS (Esquema 3.43).

Esquema 3.43

Afortunadamente las condiciones modificadas con DABCO en tolueno, funcionaron bien sobre este sustrato para dar el alcohol alílico **13i**, que se transformó en su isómero *cis* **14i** mediante reacción de Mitsunobu (Esquema 3.41). Por otra parte, aplicando distintas condiciones de reacción al dieno **8i** se podía acceder al alcohol **14i** en uno o dos pasos (Esquema 3.44). La reacción con P_2 -^{*t*}Bu condujo al producto esperado **10i** junto con el isómero 2,3-*cis* **11i** con selectividad moderada, el cual pudo transformarse fácilmente en **14i** mediante transposición sigmatrópica con $P(OMe)_3$ en MeOH. La ciclación con BEMP dio lugar a **10i** y a una cantidad considerable de **14i**, obteniéndose así el producto deseado en un solo paso desde el dieno con selectividad moderada.

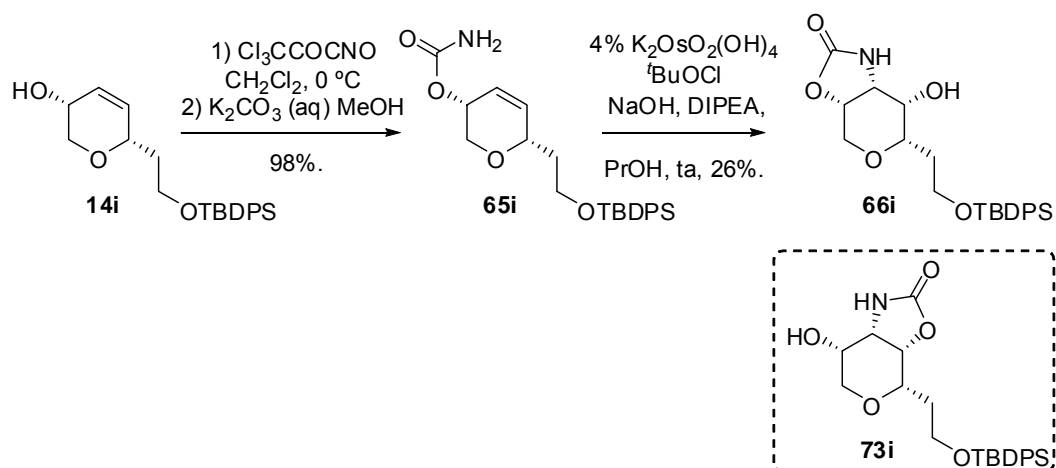
¹³⁶ Ya que el estudio exploratorio con TBDMS se llevó a cabo en pequeña escala y no se completó la secuencia, los intermedios no pudieron ser totalmente caracterizados.

Esquema 3.44



El tratamiento de **14i** con tricloroacetilisocianato seguido de K₂CO₃ acuoso tal como se hizo para el sustrato modelo, condujo al carbamato **65i** con excelente rendimiento (Esquema 3.45). El carbamato se sometió a las condiciones originales de aminohidroxilación,^{125a} para obtener únicamente un 26% de oxazolidinona **66i**, junto con un 50% de sustrato de partida. Además, **66i** a menudo se obtenía con cantidades variables de la oxazolidinona regioisómera **73i** que podría originarse a causa de la presencia de base en el medio de reacción; isomerizaciones relacionadas han sido descritas por los grupos de *Chamberlin* y *Handa*.^{123e,133} La isomerización, unida al bajo rendimiento obtenido en la aminohidroxilación, representaban un problema para el éxito de la secuencia sintética.

Esquema 3.45

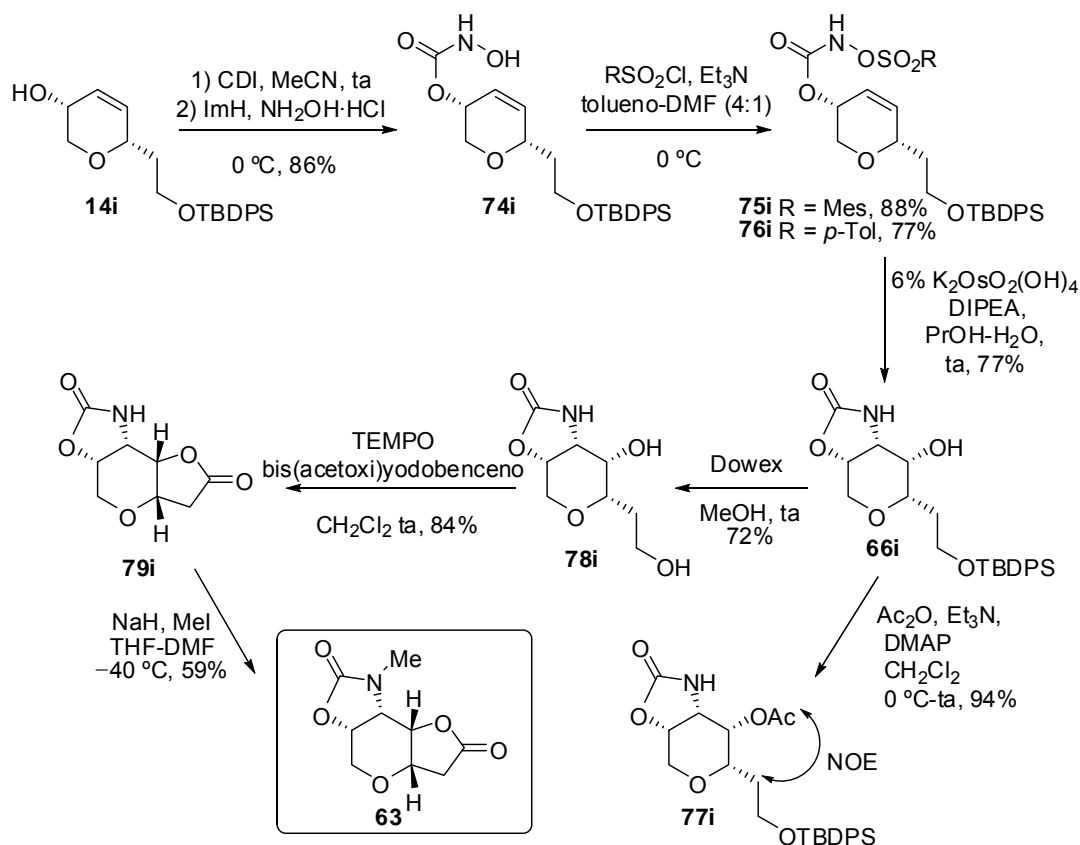


¹²⁵ (a) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Helliwell, M.; Keenan, M. *Chem. Commun.* **2001**, 2078-2079.

¹²³ (e) Cohen, J. L.; Chamberlin, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2533-2536.

En este punto Donohoe publicó la modificación de las condiciones originales para la aminohidroxilación anclada que empleaba *N*-sulfoniloxi derivados como reoxidantes.^{125h} Con la esperanza de mejorar el resultado se examinó el nuevo procedimiento, preparando el *N*-sulfoniloxi carbamato necesario por reacción de **14i** con carbonildiimidazol e hidroxilamina para obtener **74i**, seguido de sulfonilación para dar **75i** con buen rendimiento (Esquema 3.46). En primer lugar se exploró la aminohidroxilación para el tosiloxi derivado, pero los rendimientos fueron moderados (25%) y no se recuperaba producto de partida en estas condiciones.

Esquema 3.46



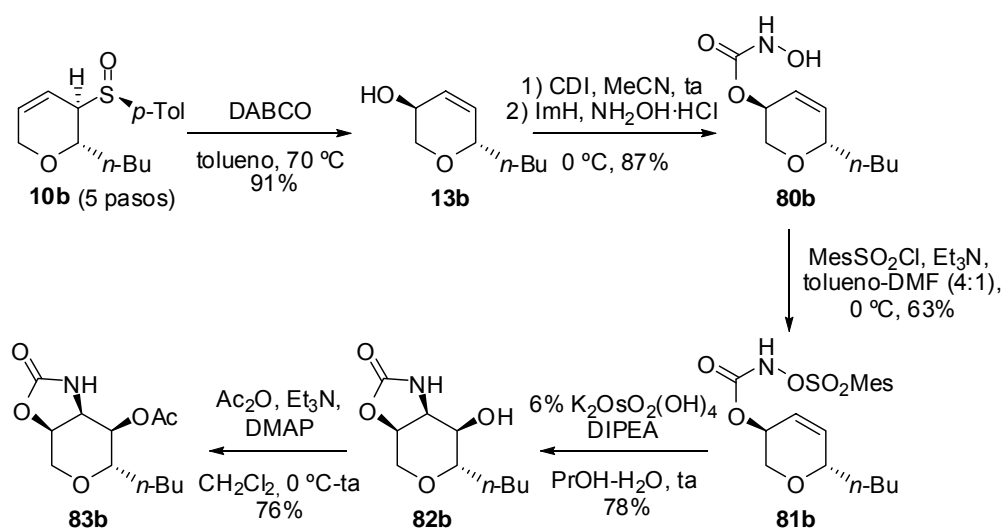
Por el contrario el derivado de mesitilo resultaba más estable y daba mayores rendimientos en el paso clave. La aminohidroxilación dio el producto esperado **66i** conteniendo los cuatro estereocentros contiguos *cis* del producto final con buen rendimiento. La regioquímica del producto se confirmó mediante la síntesis del acetato **77i**, en el que los experimentos NOE confirmaban la estereoquímica propuesta. No fue posible llevar a cabo la hidrólisis del éter de silicio empleando TBAF, por lo que en su lugar se utilizó la resina Dowex para obtener el diol **78i** que fue sometido a oxidación selectiva del alcohol primario con TEMPO

¹³³ Curtis, K. L.; Fawcett, J.; Handa, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5297-5300.

y tras ello por ciclación espontánea dio lugar a la butirolactona **79i**.¹³⁷ Finalmente, mediante *N*-metilación para la que fue necesario emplear diferentes condiciones a las utilizadas para el sustrato modelo (Esquema 3.40), se completó la síntesis de la estructura tricíclica **63** que presentaba datos espectroscópicos idénticos a los descritos en la bibliografía para **ent-63**, excepto el signo y magnitud de la rotación óptica.^{120a,138}

Ya que el alcohol **13i** era fácilmente accesible a partir del sulfóxido **10i** en un paso, se planteó la posibilidad de emplear la misma metodología para acceder a un producto isómero, con fusión *trans* en el biciclo como el esqueleto de Desoximalayamicina A. Para probar la reacción de aminohidroxilación en el sustrato *trans* sustituido, de nuevo se exploró primero el proceso en el sustrato modelo **13b** (Esquema 3.47) preparando el hidroxycarbamato **80b** mediante el mismo procedimiento usado anteriormente, que tras sulfonilación condujo al *N*-sulfoniloxi derivado requerido para la aminohidroxilación. Empleando las condiciones optimizadas, se obtuvo la oxazolidinona **82b** como único isómero y con buen rendimiento. La regioquímica del producto de nuevo se comprobó a través del acetato **83b** por acetilación del alcohol libre.

Esquema 3.47



Una vez estudiada la viabilidad del paso de aminohidroxilación para el modelo *trans*, se reprodujo la secuencia a partir del alcohol **13i** (Esquema 3.48). La reacción con carbonildiimidazol e hidroxilamina condujo a **80i** que tras sulfonilación dio el precursor

¹²⁵ (h) Donohoe, T. J.; Chughtai, M. J.; Klauber, D. J.; Griffin, D.; Campbell, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2514-2515.

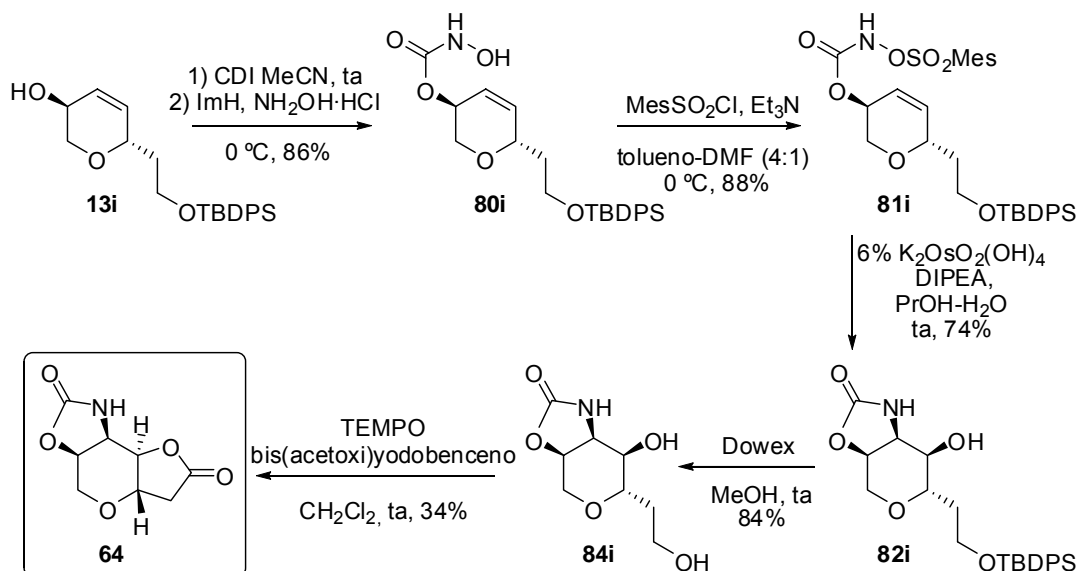
¹³⁷ Merten, J.; Hennig, A.; Schwab, P.; Fröhlich, R. Tokalov, S. V.; Gutzeit, H. O.; Metz, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1144-1161.

¹²⁰ (a) Masaki, H.; Maeyama, J.; Kamada, K.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5216-5217.

¹³⁸ Las condiciones anteriormente empleadas para el sustrato modelo con MeI, BaO y Ba(OH)₂ condujeron a mezclas de reacción complejas, donde sólo se detectaron trazas del producto buscado.

requerido **81i**. De nuevo el proceso de aminohidroxilación resultó favorable obteniéndose la oxazolidinona **82i** como único isómero y con buen rendimiento. La desprotección del alcohol primario y posterior oxidación selectiva con TEMPO, con ciclación espontánea como ocurría en el caso de la serie *cis*, condujo a la butirolactona **64** que resultó estable a tiempos cortos, dando lugar con el tiempo a productos de degradación por apertura del ciclo.

Esquema 3.48



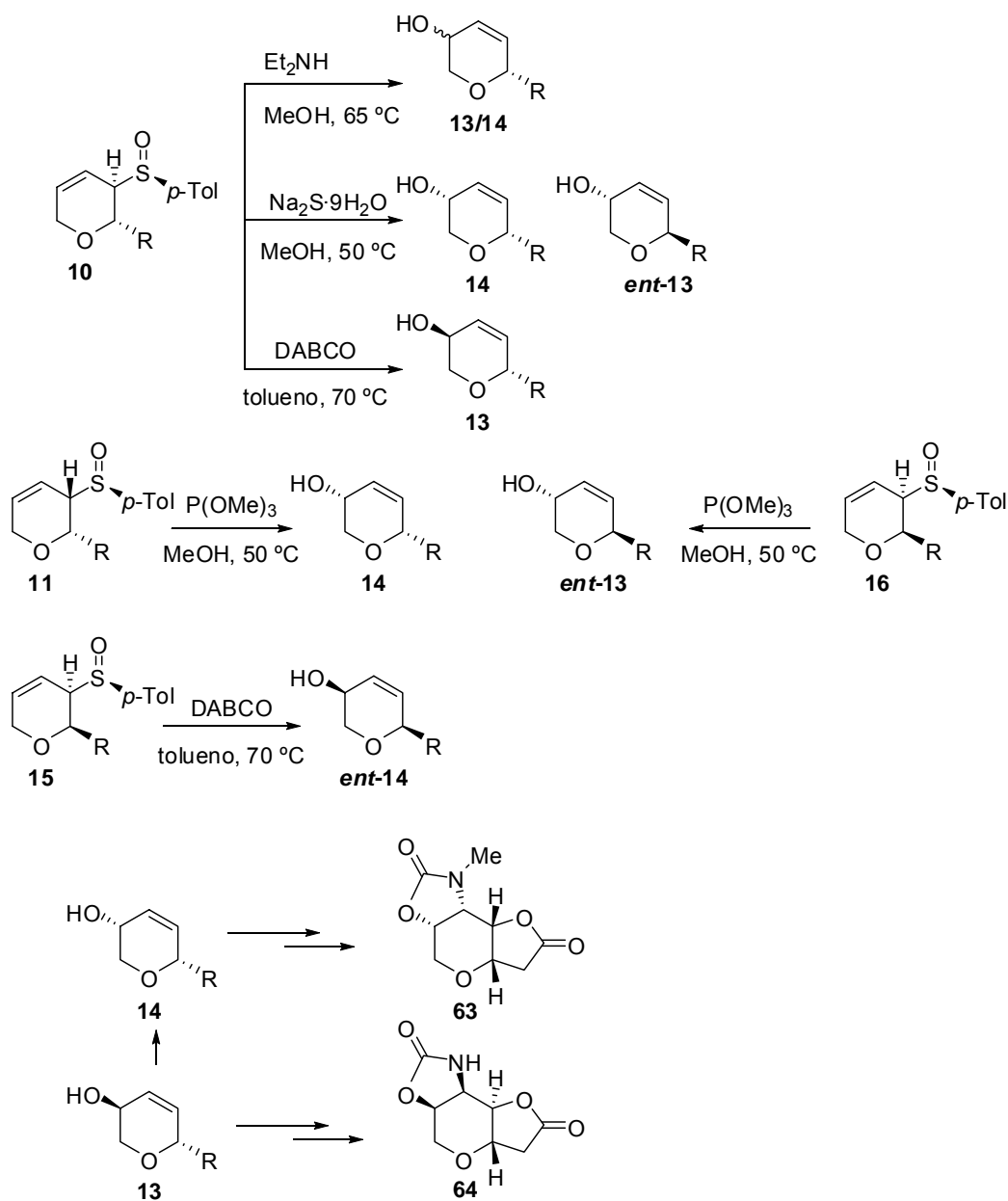
3.4. CONCLUSIONES.

En este capítulo se ha estudiado la reactividad en procesos de transposición sigmatrópica [2,3] de sulfenil dihidropiranos y oxepinas de distintas configuraciones en varias condiciones. Se han encontrado diferencias sustanciales de reactividad según la estereoquímica concreta de los sustratos, siendo el proceso más favorable en los sustratos que tienen en su confórmero preferido, o pueden disponer fácilmente, el sulfóxido en disposición pseudoaxial. Para los sustratos menos reactivos en las condiciones usuales con P(OMe)₃ en MeOH se obtuvieron los correspondientes productos con bajos rendimientos, y se lograron mejorar los resultados usando Et₂NH o Na₂S·9H₂O, aunque se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros. Se ha observado la gran importancia que el disolvente tiene en el proceso, probablemente por su influencia en las propias conformaciones de los sustratos. El uso de bases impedidas en tolueno a mayor temperatura dio lugar a los correspondientes alcoholes alílicos estereoselectivamente con rendimientos de moderados a excelentes.

Estas nuevas condiciones se han empleado para desarrollar nuevas aproximaciones para la preparación de intermedios sintéticos interesantes. Se ha completado la síntesis formal de *ent*-Disiherbaina a partir del 3-butin-1-ol comercial y a partir de un intermedio común de esta ruta, se ha explorado una nueva proximación al esqueleto de Desoximalayamicina A. Así las

estructuras **63** y su isómero de fusión *trans* **64** se han sintetizado a partir de un intermedio común empleando como pasos clave una transposición sigmatrópica [2,3] y un proceso de aminohidroxilación intramolecular.

Esquema 3.49



3.5. PARTE EXPERIMENTAL.

3.5.1. MATERIALES Y MÉTODOS.

Los materiales y métodos generales son los mismos descritos en la parte experimental del capítulo 2. El P(OMe)_3 y Et_2NH se destilaron sobre CaH_2 . La PPh_3 se recrystalizó en hexano.

La preparación de los sustratos de la serie TBDMS para la síntesis formal de *ent*-Disiherbaina se llevó a cabo de modo exploratorio y tras los resultados obtenidos se decidió no repetir la secuencia, por lo que sólo se obtuvieron datos de ^1H RMN de los productos implicados.

3.5.2. Procedimiento general para la transposición sigmatrópica de alil sulfóxidos.

Método A: Un vial tipo Kimble provisto de agitador magnético se cargó con una disolución del correspondiente sulfóxido alílico en MeOH (10 mL/mmol), 10 equiv de P(OMe)_3 y se borboteó argón en la disolución durante 10 minutos. El vial se cerró rápidamente, se introdujo en un baño de silicona precalentado a 50-60 °C y se siguió la evolución de la reacción por CCF. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 mL/ mmol de P(OMe)_3 , 3 veces) y con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

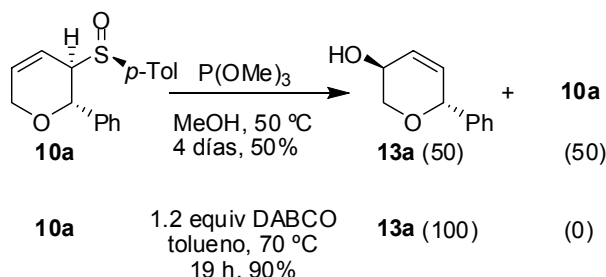
Método B: Un vial tipo Kimble provisto de agitador magnético se cargó con una disolución del correspondiente sulfóxido alílico en MeOH (10 mL/mmol), 10 equiv of Et_2NH y se borboteó argón en la disolución durante 10 minutos. El vial se cerró rápidamente, se introdujo en un baño de silicona precalentado a 65 °C y se siguió la evolución de la reacción por CCF. La reacción se hidrolizó con unas gotas de disolución saturada de NH_4Cl y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

Método C: Un vial tipo Kimble provisto de agitador magnético se cargó con una disolución del correspondiente sulfóxido alílico en MeOH (10 mL/mmol), 10 equiv of $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ y se borboteó argón en la disolución durante 10 minutos. El vial se cerró rápidamente, se introdujo en un baño de silicona precalentado a 50 °C y se siguió la evolución de la reacción por CCF. La reacción se hidrolizó con unas gotas de disolución saturada de NH_4Cl . El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se filtró por gel de sílice con CH_2Cl_2 y Et_2O y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

Método D: A una disolución de sulfóxido alílico en tolueno anhidro (10 mL/mmol sulfóxido) se añadió 1.2-2 equiv de tiófilo (DABCO, DBU, DBN, BEMP, Et_2NH o quinuclidina). Se borboteó argón en la disolución durante 10 minutos y la reacción se selló y calentó a 70 °C

hasta observar la desaparición del producto de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (4 mL/mmol) y H_2O (4 mL/mmol), se diluyó con EtOAc, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

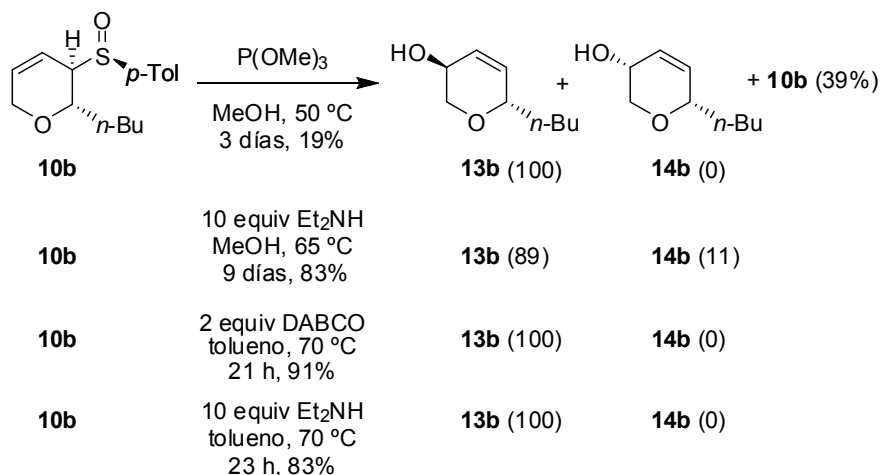
3.5.3. Síntesis de (+)-(3*S*,6*R*)-6-Fenil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **13a**.



A partir del sulfóxido **10a** (15 mg, 0.050 mmol) en MeOH (0.5 mL) y P(OMe)_3 (60 μL , 0.500 mmol), siguiendo el procedimiento general A (4 días), se obtuvo una mezcla 50:50 de **13a** y del dihidropirano de partida junto con productos minoritarios de estructura desconocida. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a 12 mg de una mezcla inseparable de **13a** y **10a**. Una segunda purificación cromatográfica (10% EtOAc- CH_2Cl_2) dio **13a** (4 mg, 0.023 mmol, 46%) como un sólido blanco y 8 mg de una mezcla de **13a** y **10a**.

A partir del sulfóxido **10a** (21 mg, 0.070 mmol) en tolueno (4.6 mL) y DABCO (9 mg, 0.084 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general D (19 h), se obtuvo el alcohol **13a**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **13a** (11 mg, 0.063 mmol, 90%) como un sólido blanco.

Datos de **13a**: $R_f = 0.16$ (30% EtOAc-hexano). pf : 50-52 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +179.5$ ($c = 0.20$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.80 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, OH), 3.58 (dd, 1 H, $J = 11.5, 5.4$ Hz, H-2), 3.99 (dd, 1 H, $J = 11.5, 4.4$ Hz, H-2), 4.04 (sa, 1 H, H-3), 5.14 (q, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-6), 6.01 (dm, 1 H, $J = 10.2$ Hz, H-5), 6.08 (ddd, 1 H, $J = 10.2, 3.2, 2.4$ Hz, H-4), 7.26-7.42 (m, 5 H). **NOESY-1D** entre H-2 (3.58 ppm)/H-6: 0.6%; entre H-6/H-2 (3.58 ppm): 0.4%; entre H-6/Ph: 0.9%. $^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz) δ 62.6, 68.0, 75.2, 127.7 (2 C), 128.2, 128.5 (3 C), 131.3, 139.4. **IR** (KBr): 3369, 2925, 2854, 1493, 1453, 1259, 1082, 903, 849, 810, 756 cm^{-1} . **EM** (ES): 199 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 159 $[(\text{M}-18)+1]^+$ (100%). **Anal. calcd para** $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 74.98; H, 6.86. **Encontrado**: C, 74.63; H, 7.05.

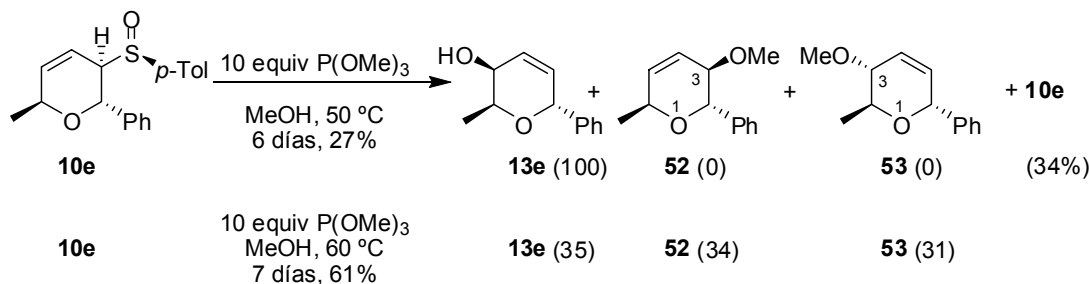
3.5.4. Síntesis de (+)-(3*S*,6*S*)-6-*n*-Butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **13b**.

A partir del sulfóxido **10b** (18 mg, 0.065 mmol) en MeOH (0.7 mL) y P(OMe)₃ (77 µL, 0.65 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general A (3 días), se obtuvo el alcohol **13b**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a **13b** (2 mg, 0.012 mmol, 19%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (7 mg, 0.025 mmol, 39%).

A partir del sulfóxido **10b** (45 mg, 0.162 mmol), en MeOH (1.6 mL) y Et₂NH (0.17 mL, 1.62 mmol, 10 equiv) siguiendo el procedimiento general B (9 días), se obtuvo una mezcla 89:11 de alcoholes **13b** y **14b** (25 mg, 0.16 mmol, 98%). La purificación cromatográfica (1-15% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo al alcohol **13b** (21 mg, 0.134 mmol, 83%) como un aceite incoloro.

A partir del sulfóxido **10b** (129 mg, 0.463 mmol) en MeOH (4.6 mL) y DABCO (107 mg, 0.926 mmol, 2 equiv), siguiendo el procedimiento general D (21 h), se obtuvo el alcohol **13b**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **13b** (66 mg, 0.422 mmol, 91%) como un aceite incoloro.

Datos de **13b**: R_f = 0.22 (15% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ = +127.1 (c = 0.32). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, Me), 1.61 (br s 1 H, OH), 1.23-1.51 (m, 6 H, 3 CH₂), 3.41 (dd, 1 H, J = 11.2, 6.7 Hz, H-2), 4.03 (dd ap, 2 H, J = 11.1, 4.7 Hz, H-2, H-6), 4.16 (m, 1 H, H-3), 5.77 (ddd, 1 H, J = 10.4, 1.7, 1.3 Hz, H-5), 5.85 (dt, 1 H, J = 10.4, 2.1 Hz, H-4). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0 (Me), 22.6 (CH₂), 27.5 (CH₂), 33.8 (CH₂), 63.0 (C-3), 68.4 (C-2), 73.7 (C-6), 127.8 (C-5), 132.8 (C-4). IR (película): 3369, 3028, 2958, 2931, 2860, 1460, 1260, 1186, 1089, 766, 711 cm⁻¹. EM (ES): 179 [M+Na]⁺ (100%), 157 [M+1]⁺. Anal. calcd para C₉H₁₆O₂: C, 69.19; H, 10.32. Encontrado: C, 69.11; H, 10.28.

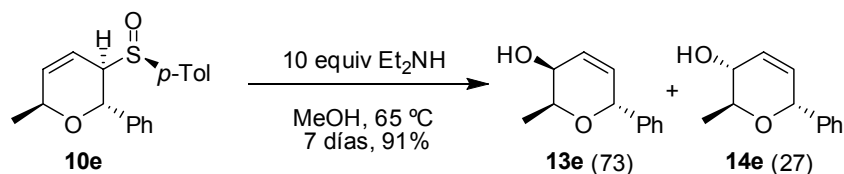
3.5.5. Síntesis de (+)-(2*S*,3*S*,6*R*)-6-Fenil-2-metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **13e**.

A partir del sulfóxido **10e** (20 mg, 0.064 mmol) en MeOH (0.6 mL) y P(OMe)_3 (75 μL , 0.64 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general A (6 días), se obtuvo el alcohol **13e**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a una mezcla 69:33 de sustrato de partida y **13e** (10 mg mezcla, 0.017 mmol de **13e**, 27%) como un aceite incoloro.

A partir del sulfóxido **10e** (16 mg, 0.051 mmol) en MeOH (0.5 mL) y P(OMe)_3 (60 μL , 0.51 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general A calentando a 60 °C (7 días), se obtuvo el alcohol **13e**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **13e** (2 mg, 0.011 mmol, 22%) como un aceite incoloro y a una mezcla de **52** y **53**. La purificación cromatográfica de esta última fracción (2-20% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla 82:18 de **52** y **53** (2 mg, 0.01 mmol, 19%) y otra mezcla 76:24 de **53** y **52** (2 mg, 0.01 mmol, 19%) como aceites incoloros.

Datos parciales de (2*S*,3*R*,6*S*)-2-Fenil-6-metil-3-metoxi-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **52** (de la mezcla): R_f = 0.47 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.32 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me), 3.20 (s, 3 H, MeO), 3.80 (ddd, 1 H, J = 6.9, 3.9, 2.1 Hz, H-3), 4.36 (dtt, 1 H, J = 11.2, 4.6, 2.2 Hz, H-6), 4.51 (d, 1 H, J = 6.8 Hz, H-2), 5.85 (ddd, 1 H, J = 10.5, 2.4, 1.7 Hz, H-4), 5.96 (dt, 1 H, J = 10.4, 2.2 Hz, H-5), 7.25-7.43 (m, 5 H, Ar-H). **NOESY-1D** entre Me/H-6: 2.0%; entre Me/H-2: 1.8%; entre Me/H-5: 1.0%; entre H-2/Ph: 3.0%; entre H-3/OMe: 1.0%; entre H-3/Ph: 1.0%. **EM** (ES): 227 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Datos parciales de (2*S*,3*R*,6*R*)-6-Fenil-2-metil-3-metoxi-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **53** (de la mezcla): R_f = 0.47 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.24 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, Me), 3.42 (s, 3 H, MeO), 3.51 (dd, 1 H, J = 6.8, 1.2 Hz, H-3), 3.65 (quint, 1 H, J = 6.3 Hz, H-2), 5.18 (s, 1 H, H-6), 6.08 (d ap, 2 H, J = 2.2 Hz, H-4, H-5), 7.25-7.43 (m, 5 H, Ar-H). **EM** (ES): 227 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

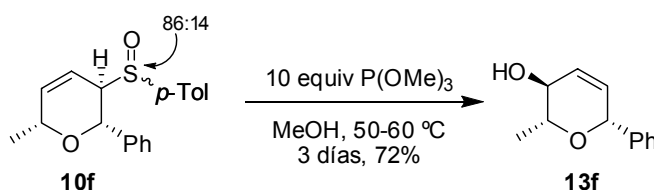


A partir del sulfóxido **10e** (25 mg, 0.080 mmol), en MeOH (0.8 mL) y Et_2NH (83 μL , 0.80 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general B (7 días), se obtuvo una mezcla 73:27 de alcoholes **13e** y **14e**. La purificación cromatográfica (30-80% Et_2O -hexano) condujo a **13e** (10

mg, 0.052 mmol, 65%) como un sólido blanco y a **14e** (4 mg, 0.021 mmol, 26%) como un aceite incoloro.

Datos de **13e**: $R_f = 0.26$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). pf : 50-52 °C. $[\alpha]_D^{20} = +211.2$ ($c = 0.67$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.21 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, Me), 1.64 (d ap, 1 H, $J = 10.3$ Hz, OH), 3.66 (d ap, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-3), 3.72 (qd, 1 H, $J = 6.3, 2.2$ Hz, H-2), 5.26 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-6), 6.18-6.28 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.28-7.38 (m, 5 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 16.3 (Me), 64.7, 67.8, 74.2, 127.9 (3 C), 128.4 (2 C), 128.5, 130.9, 139.2. **IR** (KBr): 3379, 2955, 2925, 2860, 2854, 1491, 1453, 1232, 1111, 1054, 1031, 807 cm⁻¹. **EM** (ES): 213 [M+Na]⁺ (100%).

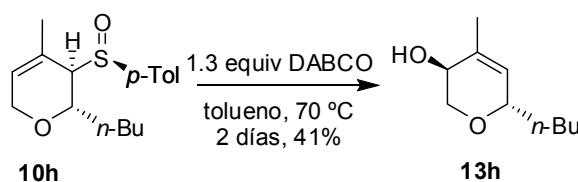
3.5.6. Síntesis de (+)-(2*R*,3*S*,6*R*)-6-Fenil-2-metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **13f**.



A partir del sulfóxido **10f** (23 mg, 0.074 mmol) en MeOH (0.7 mL) y P(OMe)₃ (87 μ L, 0.74 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general A (3 días), se obtuvo el alcohol **13f**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **13f** (10 mg, 0.053 mmol, 72%) como un aceite incoloro.

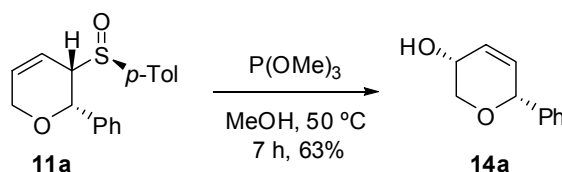
Datos de **13f**: $R_f = 0.39$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +122.1$ ($c = 0.39$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.39 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, Me), 1.48 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz, OH), 3.54 (dq, 1 H, $J = 8.3, 6.1$ Hz, H-2), 4.06 (m, 1 H, H-3), 5.12 (m, 1 H, H-6), 5.80-5.88 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.25-7.44 (m, 5 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 18.5 (Me), 69.5, 76.2, 77.4, 127.3 (2 C), 128.1, 128.6 (2 C), 128.9, 131.6, 140.7. **IR** (película): 3412, 3026, 2979, 2926, 2895, 2851, 1458, 1437, 1268, 1092, 1064, 1044, 894, 762, 698 cm⁻¹. **EM** (ES): 213 [M+Na]⁺, 191 [M+1]⁺.

3.5.7. Síntesis de (3*S*,6*S*)-6-*n*-Butil-4-metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **13h**.

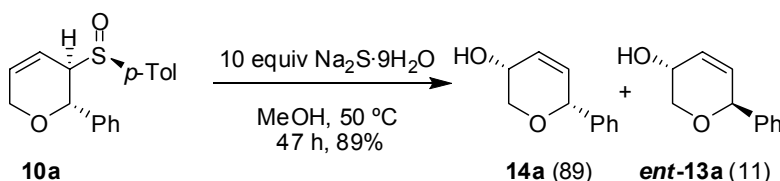


A partir del sulfóxido **10h** (14 mg, 0.048 mmol) y DABCO (7 mg, 0.063 mmol, 1.3 equiv), siguiendo el procedimiento general D (2 días), se obtuvo el alcohol **13h**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **13h** (3 mg, 0.020 mmol, 41%) como un aceite incoloro.

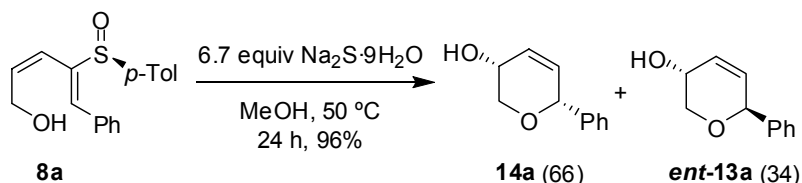
Datos parciales de **13h**: $R_f = 0.26$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃-Bu), 1.23-1.54 (m, 6 H, 3 CH₂), 1.78 (s, 3 H, CH₃), 3.49 (dd, 1 H, $J = 11.2, 5.1$ Hz, H-2), 3.89 (m, 1 H, H-6), 3.96 (dd, 1 H, $J = 11.2, 4.2$ Hz, H-2), 4.02 (m, 1 H, H-3), 5.46 (s, 1 H, H-5).

3.5.8. Síntesis de (3*R*,6*R*)-6-Fenil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **14a**.

A partir del sulfóxido **11a** (16 mg, 0.054 mmol), en MeOH (0.5 mL) y P(OMe)₃ (64 μL, 0.54 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general A (7 h), se obtuvo el alcohol **14a**. La purificación cromatográfica (30-70% Et₂O-hexano) condujo a **14a** (6 mg, 0.034 mmol, 63%) como un aceite incoloro.



A partir del sulfóxido **10a** (19 mg, 0.064 mmol), en MeOH (0.6 mL) y Na₂S·9H₂O (154 mg, 0.64 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general C (47 h), se obtuvo una mezcla 89:11 de **14a** y **ent-13a**. La purificación cromatográfica (0-15% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **14a** (10 mg, 0.057 mmol, 89%) como un aceite incoloro.



A partir del dienil sulfóxido **8a** (14 mg, 0.047 mmol), en MeOH (0.5 mL) y Na₂S·9H₂O (78 mg, 0.32 mmol, 6.7 equiv), siguiendo el procedimiento general C (24 h), se obtuvo una mezcla 66:34 de los alcoholes **14a** y **ent-13a**. La purificación cromatográfica (2-30% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **14a** (5 mg, 0.028 mmol, 60%), y **ent-13a** (3 mg, 0.017 mmol, 36%) como aceites incoloros.

Datos de **14a**: R_f = 0.16 (70% Et₂O-hexano). $[\alpha]^{20}_D$ = +45.5 (c = 0.60). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.95 (s a, 1 H, OH), 3.88 (dd, 1 H, J = 12.0, 2.4 Hz, H-2), 3.98 (d ap, 1 H, J = 2.2 Hz, H-3), 4.06 (dt, 1 H, J = 12.0, 1.6 Hz, H-2), 5.04 (q, 1 H, J = 2.0 Hz, H-6), 5.98 (dt, 1 H, J = 10.7, 0.8 Hz, H-5), 6.12 (dddd, 1 H, J = 10.2, 5.0, 2.4, 1.3 Hz, H-4), 7.27-7.38 (m, 5 H, Ph). ¹³C RMN (50 MHz) δ 62.2, 70.8, 76.8, 126.9, 127.2 (2 C Ar), 128.2, 128.6 (2 C Ar), 133.4, 139.9. IR (película): 3391, 3028, 2963, 2920, 2847, 1490, 1447, 1259, 1056, 988, 876, 818, 695 cm⁻¹. EM (ES): 199 [M+Na]⁺ (100%).

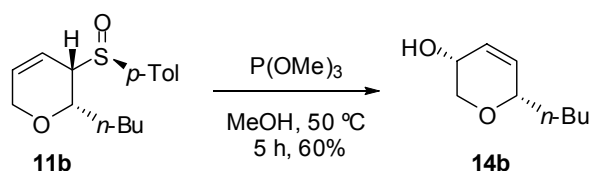
3.5.9. Procedimiento general para la reacción de Mitsunobu.

Método E: A una disolución fría (0 °C) de alcohol (1 equiv) en tolueno anhidro (10 mL/mmol) bajo argón, se adicionaron 3-5 equiv de PPh₃ y 3-5 equiv de ácido acético seguido

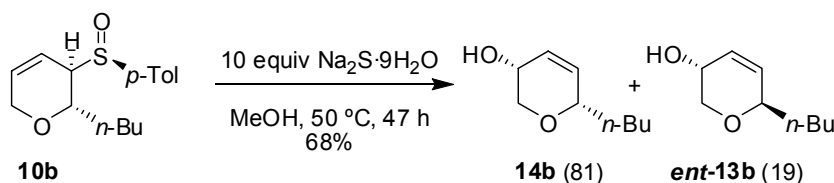
de la adición gota a gota de 3-5 equiv de DIAD. La mezcla se agitó desde 0 °C a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y H_2O (3 mL/mmol) se diluyó con EtOAc y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

Método F: A una disolución de alcohol en THF (10 mL/mmol alcohol), se añadió 3 equiv de PPh_3 , 3 equiv de ácido *p*-nitrobenzoico y 3 equiv de DIAD gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF), se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO_3 y se diluyó con EtOAc. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la combinación adecuada de eluyentes. El producto obtenido se disolvió en MeOH (4 mL/mmol) y se añadieron 2 equiv de K_2CO_3 agitando la reacción a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del producto de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y H_2O (3 mL/mmol) y se diluyó con CH_2Cl_2 . Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 4 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la combinación adecuada de eluyentes.

3.5.10. Síntesis de (-)-(3*R*,6*S*)-6-*n*-Butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **14b**.

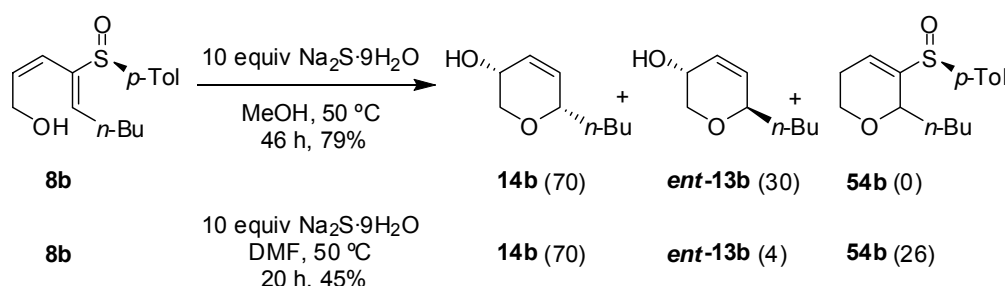


A partir del sulfóxido **11b** (15 mg, 0.054 mmol) en MeOH (0.5 mL) y P(OMe)_3 (63 μL , 0.54 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general A (5 h) se obtuvo el alcohol **14b**. La purificación cromatográfica (0-30% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **14b** (5 mg, 0.032 mmol, 60%) como un aceite incoloro.



A partir del sulfóxido **10b** (52 mg, 0.187 mmol), en MeOH (2 mL) y $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (449 mg, 1.87 mmol, 10 equiv) siguiendo el procedimiento general C (47 h), se obtuvo una mezcla 81:19

de alcoholes **14b** y **ent-13b**. La purificación cromatográfica (0-15% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **14b** (20 mg, 0.128 mmol, 68%) como un aceite incoloro.

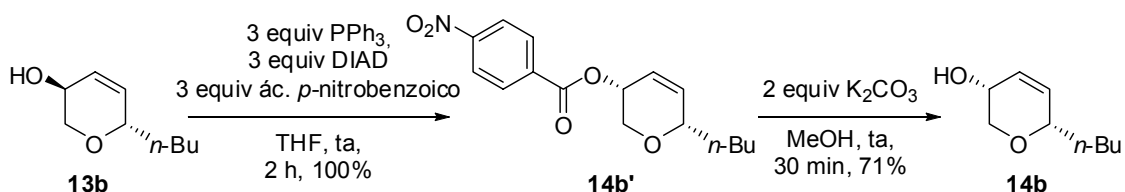


A partir del dienil sulfóxido **8b** (45 mg, 0.162 mmol) en MeOH (1.6 mL) y Na₂S·9H₂O (389 mg, 1.62 mmol, 10 equiv) siguiendo el procedimiento general C (46 h), se obtuvo una mezcla 70:30 de **14b** y **ent-13b**. La purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a **14b** (14 mg, 0.09 mmol, 56%) y **ent-13b** (6 mg, 0.038 mmol, 23%) como aceites incoloros.

A partir del dienil sulfóxido **8b** (79 mg, 0.284 mmol) en DMF (2.8 mL) y Na₂S·9H₂O (682 mg, 2.84 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general C (20 h), se obtuvo una mezcla 70:4:26 de **14b**, **ent-13b** y **54b**. La purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a **14b** (15 mg, 0.076 mmol, 27%) y a una mezcla 52:41:7 de **14b**, **54b**, y **ent-13b** (15 mg) como aceites incoloros. La purificación cromatográfica (40-80% Et₂O-hexano) de la mezcla de **14b**, **54b**, y **ent-13b** condujo a **54b** (6 mg, 0.022 mmol, 8%) como un aceite amarillo.

Datos de **14b**: $R_f = 0.27$ (15% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -18.7$ ($c = 0.30$). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃-Bu), 1.27-1.58 (m, 6 H, 3 CH₂), 1.82 (sa, 1 H, OH), 3.66 (dd, 1 H, $J = 12.0, 2.4$ Hz, H-2), 3.84 (ddd, 1 H, $J = 5.3, 3.7, 1.7$ Hz, H-3), 3.95 (m, 1 H, H-6), 3.96 (dt, 2 H, $J = 12.1, 1.5$ Hz, H-2), 5.81 (dd, 1 H, $J = 10.1, 1.3$ Hz, H-5), 5.97 (ddt, 1 H, $J = 8.6, 5.0, 1.9$ Hz, H-4). ¹³C RMN (75 MHz), HMQC δ 14.0 (Me), 22.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 34.7 (CH₂), 62.7 (C-3), 70.8 (C-2), 74.4 (C-6), 126.4 (C-5), 134.4 (C-4). IR (película): 3400, 3028, 2958, 2927, 2855, 1466, 1378, 1261, 1183, 1092, 949, 820 cm⁻¹. EM (ES): 212 [M+Na+MeOH]⁺, 190 [M+2+MeOH]⁺ (100%), 179 [M+Na]⁺.

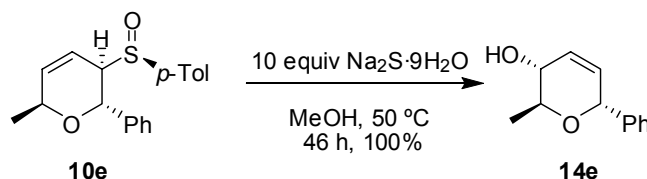
Datos de **54b**: $R_f = 0.22$ (80% Et₂O-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.84 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃-Bu), 1.17-1.58 (m, 6 H, 3 CH₂), 2.28 (dm, 1 H, $J = 15.3$ Hz, H-5), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.48 (dtd, 1 H, $J = 15.2, 5.7, 2.8$ Hz, H-5), 3.49 (ddd, 1 H, $J = 11.5, 8.3, 4.4$ Hz, H-6), 3.65 (m, 1 H, H-2), 3.90 (ddd, 1 H, $J = 11.5, 5.3, 3.7$ Hz, H-6), 6.79 (ddd, 1 H, $J = 4.8, 2.9, 1.8$ Hz, H-4), 7.28 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*-Tol), 7.51 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, *p*-Tol). EM (ES): 579 [2M+Na]⁺, 301 [M+Na]⁺, 279 [M+1]⁺.



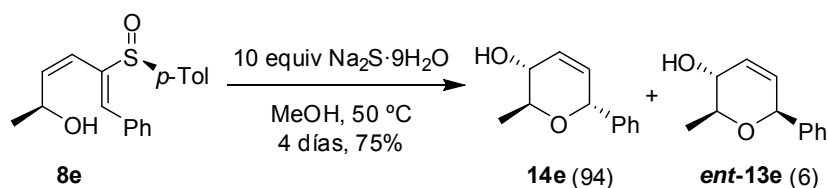
A partir del alcohol **13b** (124 mg, 0.794 mmol), PPh_3 (625 mg, 2.38 mmol, 3 equiv), ácido *p*-nitrobenzoico (398 mg, 2.38 mmol, 3 equiv) y DIAD (0.46 mL, 2.38 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general F (2 h), se obtuvo el ester **14b'**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **14b'** (242 mg, 0.794 mmol, 100%) como un aceite amarillo. A partir del ester **14b'** y K_2CO_3 (219 mg, 1.59 mmol) siguiendo el procedimiento general F (30 min), se obtuvo el alcohol **14b**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **14b** (88 mg, 0.563 mmol, 71%) como un aceite incoloro.

Datos de (–)-4-Nitrobenzoato de (3*R*,6*S*)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **14b'**: R_f = 0.34 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = –85.0 (c = 0.80). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH_3), 1.25-1.46 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.58-1.66 (m, 2 H, CH_2), 3.84 (dd, 1 H, J = 13.1, 2.7 Hz, H-2), 4.05 (t, 1 H, J = 6.1 Hz, H-6), 4.18 (d, 1 H, J = 13.1 Hz, H-2), 5.24 (dd, 1 H, J = 3.0, 1.2 Hz, H-3), 5.98-6.08 (m, 2 H, H-4, H-5), 8.21-8.28 (m, 4 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0, 22.7, 27.2, 34.5, 66.6, 67.6, 74.0, 121.4, 123.5 (2 C), 130.9 (2 C), 135.7, 137.5, 150.6, 164.5 (C=O). IR (película): 2956, 2933, 1721, 1529, 1343, 1269, 1101, 1015, 874, 719 cm^{-1} . EM (ES): 328 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 311 (100%).

3.5.11. Síntesis de (+)-(2*S*,3*R*,6*R*)-6-Fenil-2-metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **14e**.



A partir del sulfóxido **10e** (8 mg, 0.026 mmol) y $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (62 mg, 0.26 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general C (46 h) se obtuvo el alcohol **14e**. La purificación cromatográfica (0-15% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **14e** (5 mg, 0.026 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

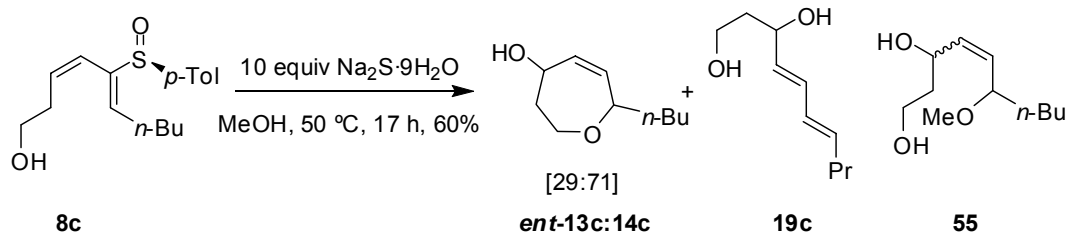


A partir del dienil sulfóxido **8e** (22 mg, 0.070 mmol), en MeOH (0.7 mL) y $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (168 mg, 0.70 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general C (4 días), se obtuvo una mezcla 94:6 de alcoholes **14e** y **ent-13e**. La purificación cromatográfica (2-30% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a una mezcla 88:12 de **14e** y **ent-13e** (5 mg, 0.026 mmol, 37%), y **14e** (5 mg, 0.026 mmol, 38%) como aceites incoloros.

Datos de **14e**: R_f = 0.30 (15% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ = +59.2 (c = 0.13). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.28 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, CH_3), 1.56 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, OH), 3.61 (quint, 1 H, J = 6.3 Hz, H-2), 3.85 (m, 1 H, H-3), 5.20 (dd ap, 1 H, J = 3.9, 1.9 Hz, H-6), 6.00 (ddd, 1 H, J = 10.3, 2.5, 1.6 Hz, H-5), 6.06 (ddd, 1 H, J = 10.3, 2.3, 1.1 Hz, H-4), 7.29-7.40 (m, 5 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75

MHz) δ 17.4 (Me), 68.5, 70.8, 73.0, 127.7 (2 C), 127.9, 128.5 (2 C), 128.6, 130.3, 139.8. **IR** (película): 3435, 2924, 2847, 1633, 1450, 1374, 1065, 887, 695 cm^{-1} . **EM** (ES): 213 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 208 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 191 $[\text{M}+1]^+$.

3.5.12. Síntesis de 7-*n*-Butil-2,3,4,7-tetrahidrooxepin-4-ol, *ent*-13c, 14c.



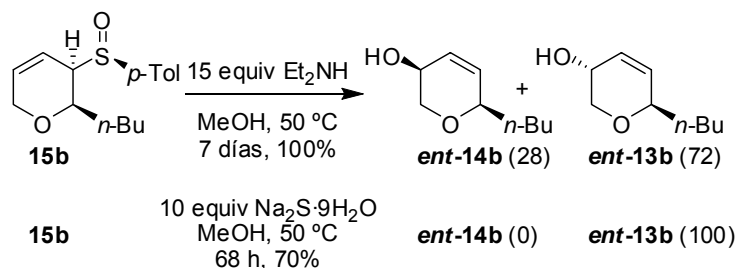
A partir del dienil sulfóxido **8c** (20 mg, 0.068 mmol), en MeOH (0.7 mL) y $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (10 equiv, 163 mg, 0.68 mmol), según el procedimiento general C (17 h) se obtuvo una mezcla [57:16:11:16] de alcoholes **14c** y *ent*-13c, **19c** y **55**. Tras purificación en columna (2-30% EtOAc- CH_2Cl_2) se obtuvo el alcohol mayoritario **14c** (3 mg, 0.018 mmol, 26%), una mezcla [49:51] de los dos isómeros (4 mg, 0.023 mmol, 34%) como aceites incoloros, y los dioles **19c** (2 mg, 0.008 mmol, 11%) y **55** (4 mg, 0.019 mmol, 29%) .

Datos de **14c**: $R_f = 0.31$ (30% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} = -11.0$ ($c = 0.20$). **^1H RMN (300 MHz)**, **COSY** δ 0.87 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-Bu}$), 1.23-1.36 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.41-1.65 (m, 2 H, H-8), 1.90-1.99 (dm, 1 H, $J = 14.6$ Hz, H-3), 2.02-2.15 (m, 2 H, H-3, OH), 3.71 (ddd, 1 H, $J = 12.5, 7.1, 5.4$ Hz, H-2), 3.95 (m, 1 H, H-7), 4.15 (ddd, 2 H, $J = 12.1, 6.3, 5.6$ Hz, H-2), 4.39 (m, 1 H, H-4), 5.63 (ddd, 1 H, $J = 11.5, 2.9, 1.0$ Hz, H-6), 5.94 (ddd, 1 H, $J = 11.5, 5.4, 2.4$ Hz, H-5). **^{13}C RMN (75 MHz)**, **HSQC** δ 14.0 (Me-Bu), 22.6 (CH_2), 27.7 (CH_2), 35.9 (CH_2), 36.7 (C-3), 67.2 (C-2), 68.8 (C-4), 79.0 (C-7), 135.2 (C-6), 135.3 (C-5). **IR** (película): 3398, 2925, 2855, 1494, 1461, 1378, 1259, 1143, 1078, 1019, 807 cm^{-1} . **EM** (ES): 193 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 153 $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

Datos parciales de *ent*-13c: $R_f = 0.31$ (30% EtOAc- CH_2Cl_2). **^1H RMN (300 MHz)** δ 4.03 (ddd, 1 H, $J = 7.3, 5.0, 2.5$ Hz, H-2), 4.70 (m, 1 H, H-4), 5.51 (dt, 1 H, $J = 11.5, 2.1$ Hz, H-6), 5.71 (dt, 1 H, $J = 11.7, 2.5$ Hz, H-5).

Datos parciales de **19c**: **^1H RMN (200 MHz)** δ 2.08 (dd, 1 H, $J = 15.0, 6.3$ Hz), 2.30-2.51 (m, 2 H), 3.67 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 5.69 (m, 1 H), 6.14 (m, 1 H). **EM** (ES): 171 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

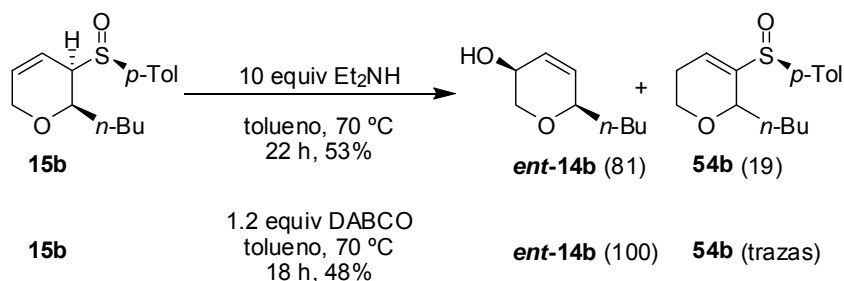
Datos de **55**: **^1H RMN (200 MHz)** δ 0.87 (t, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me), 1.23-1.56 (m, 6 H), 1.78 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H, MeO), 3.51 (q ap, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 3.85 (ddd, 2 H, $J = 9.5, 5.5, 3.8$ Hz), 4.42 (q, 1 H, $J = 5.8$ Hz), 5.52 (dd, 1 H, $J = 15.6, 7.2$ Hz), 5.70 (dd, 1 H, $J = 15.7, 5.7$ Hz). **EM** (ES): 225 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

3.5.13. Síntesis de (-)-(3*R*,6*R*)-6-*n*-Butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **ent-13b**.

A partir del sulfóxido **15b** (43 mg, 0.154 mmol), en MeOH (1.5 mL) y Et₂NH (0.16 mL, 1.54 mmol, 10 equiv) siguiendo el procedimiento general B con adición de 5 equiv de Et₂NH (80 μ L, 0.11 mmol) tras 4 días (tiempo total 7 días), se obtuvo una mezcla 72:28 de alcoholes **ent-13b** y **ent-14b**. La purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a **ent-7a** (15 mg, 0.096 mmol, 62%) y a una mezcla 78:22 de **ent-14b** y **ent-13b** (9 mg, 0.058 mmol, 38%) como aceites incoloros.

A partir del sulfóxido **15b** (28 mg, 0.100 mmol), en MeOH (1 mL) y Na₂S·9H₂O (240 mg, 1.00 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general C (68 h), se obtuvo el alcohol **ent-13b**. La purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a **ent-13b** (11 mg, 0.070 mmol, 70%) como un aceite incoloro.

Los datos obtenidos para **ent-13b** fueron idénticos a los de **13b** excepto por el signo de la rotación óptica: para el producto obtenido con Et₂NH, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -104.9$ ($c = 0.71$); con Na₂S·9H₂O, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -54.4$ ($c = 0.70$).

3.5.14. Síntesis de (+)-(3*S*,6*R*)-6-*n*-Butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **ent-14b**.

A partir del sulfóxido **15b** (52 mg, 0.187 mmol), en tolueno (1.8 mL) y Et₂NH (0.2 mL, 1.87 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general D (22 h), se obtuvo una mezcla 81:19 de alcohol **ent-14b** y vinil sulfóxido **54b**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a una mezcla inseparable 81:19 de **ent-14b** y vinil sulfóxido **54b** (22 mg, 0.079 mmol de alcohol, 53%) como un aceite incoloro.

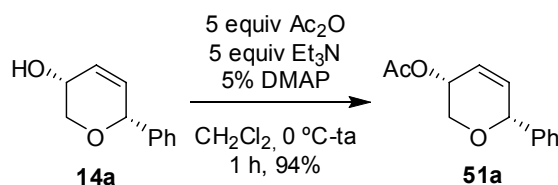
A partir del sulfóxido **15b** (26 mg, 0.093 mmol), en tolueno (0.9 mL) y DABCO (13 mg, 0.112 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general D (18 h), se obtuvo el alcohol **ent-14b**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **ent-14b** impurificado con trazas de vinil sulfóxido **54b** (7 mg, 0.045 mmol of alcohol, 48%) como un aceite incoloro.

Al no poder aislar el producto puro la rotación óptica no pudo medirse. El resto de datos fueron idénticos a los de **14b**.

3.5.15. Procedimiento general para la acetilación de alcoholes.

A una disolución fría (0 °C) de alcohol en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL/mmol) bajo argón, se adicionaron 5 equiv de Ac₂O, 5 equiv de Et₃N y 0.05 equiv de DMAP. La mezcla se agitó desde 0 °C a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (3 mL/mmol) y H₂O (3 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

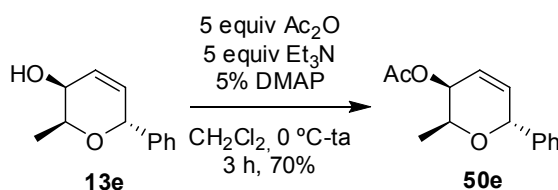
3.5.16. Síntesis de (+)-Acetato de (3*R*,6*R*)-6-fenil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **51a**.



A partir del alcohol **14a** (6 mg, 0.034 mmol) en CH₂Cl₂ (0.3 mL), Ac₂O (16 µL, 0.17 mmol, 5 equiv), Et₃N (24 µL, 0.17 mmol, 5 equiv) y DMAP (1 cristal, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h), se obtuvo el acetato **51a**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo al acetato **51a** (7 mg, 0.032 mmol, 94%) como un aceite incoloro.

Datos de **51a**: R_f = 0.21 (15% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = +7.3 (c = 0.55). ¹H RMN (300 MHz) δ 2.11 (s, 3 H, Me-CO), 3.90 (dd, 1 H, J = 12.8, 2.6 Hz, H-2), 4.11 (d, 1 H, J = 12.8 Hz, H-2), 5.05 (s, 1 H, H-6), 5.09 (m, 1 H, H-3), 6.04-6.13 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.32-7.36 (m, 5 H). EM (ES): 273 [M+MeOH+Na]⁺ (100%).

3.5.17. Síntesis de (+)-Acetato de (2*S*,3*S*,6*R*)-6-fenil-2-metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **50e**.

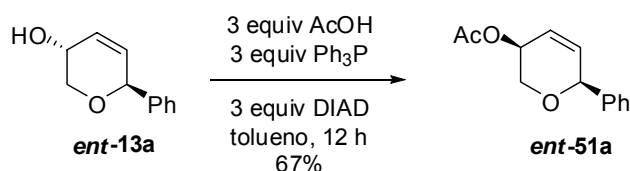


A partir del alcohol **13e** (7 mg, 0.037 mmol) en CH₂Cl₂ (0.4 mL), Ac₂O (17 µL, 0.185 mmol, 5 equiv), Et₃N (26 µL, 0.185 mmol, 5 equiv) y DMAP (1 cristal, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo el acetato **50e**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo al acetato **50e** (6 mg, 0.026 mmol, 70%) como un sólido blanco.

Datos de **50e**: R_f = 0.30 (20% EtOAc-hexano). pf : 68-70 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +230.6 (c = 0.77). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.14 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, Me), 2.12 (s, 3 H, CH₃CO), 3.84 (qd, 1 H, J =

6.6, 2.6 Hz, H-2), 5.02 (dd, 1 H, $J = 4.9, 2.6$ Hz, H-3), 5.33 (sa, 1 H, H-6), 6.13 (ddd, 1 H, $J = 10.2, 4.9, 2.1$ Hz), 6.34 (ddd, 1 H, $J = 10.2, 3.6, 0.8$ Hz), 7.27-7.36 (m, 5 H, Ar-H). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 16.1 (Me), 21.0 (CH_3CO), 66.1 (2 C), 73.8, 124.1, 127.9 (2 C), 128.0, 128.4 (2 C), 133.1, 138.9, 170.9 (CO). IR (KBr): 2924, 2852, 1734, 1650, 1446, 1371, 1236, 1066, 1052, 1018 cm^{-1} . EM (ES): 255 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

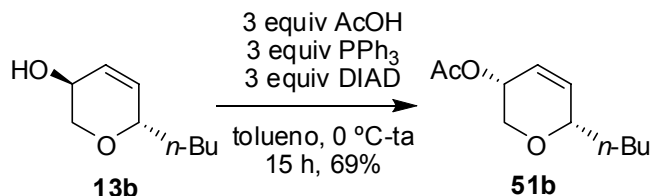
3.5.18. Síntesis de (-)-Acetato de (3S,6S)-6-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, *ent*-51a.



A partir del alcohol *ent*-13a (6 mg, 0.034 mmol) en tolueno (0.3 mL), PPh_3 (27 mg, 0.102 mmol, 3.0 equiv), AcOH (6 μL , 0.102 mmol, 3.0 equiv) y DIAD (20 μL , 0.102 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general E (12 h), se obtuvo el acetato *ent*-51a. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo al acetato *ent*-51a (5 mg, 0.023 mmol, 67%) como un aceite incoloro.

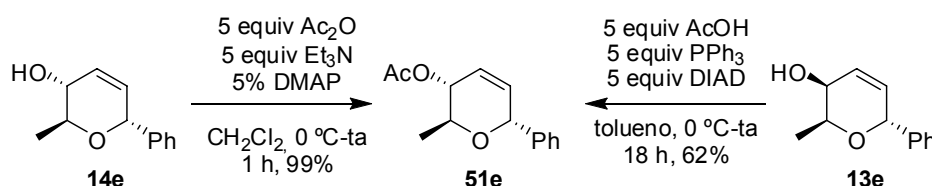
Los datos obtenidos para *ent*-51a fueron idénticos a los de 51a excepto por el signo de la rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = -9.5$ ($c = 0.22$).

3.5.19. Síntesis de (-)-Acetato de (3R,6S)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 51b.



A partir del alcohol 13b (61 mg, 0.39 mmol) en tolueno (4 mL), PPh_3 (307 mg, 1.17 mmol, 3 equiv), AcOH (67 μL , 1.17 mmol, 3 equiv) y DIAD (0.23 mL, 1.17 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general E (15 h), se obtuvo el acetato 51b. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo al acetato 51b (53 mg, 0.267 mmol, 69%) como un aceite incoloro.

Datos de 51b: $R_f = 0.30$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -52.9$ ($c = 0.63$). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.23-1.62 (m, 6 H, 3 CH_2), 2.07 (s, 3 H, CH_3CO), 3.72 (dd, 1 H, $J = 12.9, 2.9$ Hz, H-2), 3.95 (tt, 1 H, $J = 5.7, 1.7$ Hz, H-6), 4.03 (dt, 1 H, $J = 12.9, 1.2$ Hz, H-2), 4.97 (m, 1 H, H-3), 5.89 (ddt, 1 H, $J = 10.2, 4.8, 1.7$ Hz, H-5), 5.97 (dd, 1 H, $J = 10.2, 1.0$ Hz, H-4). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH_3), 21.3 (CH_3CO), 22.7, 27.4, 34.6, 64.9, 67.9, 74.0, 122.0, 136.7, 171.0 (C=O). IR (película): 3428, 2956, 2932, 2867, 1739, 1371, 1236, 1035 cm^{-1} . EM (ES): 221 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.5.20. Síntesis de (-)-Acetato de (2S,3R,6R)-6-fenil-2-metil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, **51e**.

A partir del alcohol **14e** (5 mg, 0.026 mmol) en CH_2Cl_2 (0.3 mL), Ac_2O (12 μL , 0.13 mmol, 5 equiv), Et_3N (18 μL , 0.13 mmol, 5 equiv) y DMAP (1 cristal, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h), se obtuvo el acetato **51e**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo al acetato **51e** (6 mg, 0.025 mmol, 99%) como un aceite incoloro.

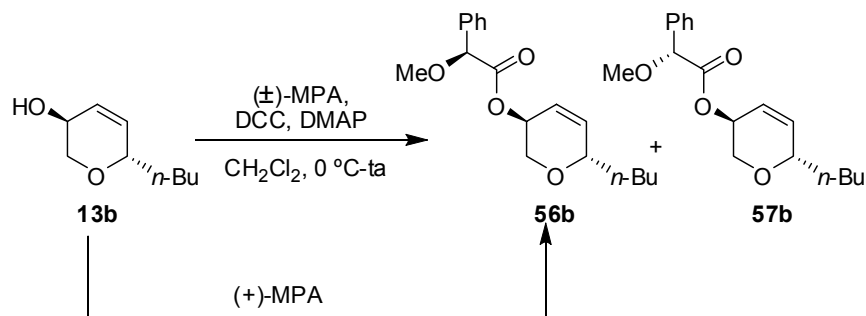
A partir del alcohol **13e** (8 mg, 0.042 mmol) en tolueno (0.4 mL), PPh_3 (55 mg, 0.21 mmol, 5 equiv), AcOH (12 μL , 0.21 mmol, 5 equiv) y DIAD (41 μL , 0.21 mmol, 5 equiv), siguiendo el procedimiento general E (18 h), se obtuvo el acetato **51e**. La purificación cromatográfica (30-80% CH_2Cl_2 -hexano) condujo al acetato **51e** (6 mg, 0.026 mmol, 62%) como un aceite incoloro.

Datos de **51e**: $R_f = 0.34$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -8.3$ ($c = 0.30$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.23 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me), 2.08 (s, 3 H, CH_3CO), 3.84 (quint, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-2), 5.02 (dtd, 1 H, $J = 7.0, 2.2, 1.5$ Hz), 5.21 (q ap, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 5.93 (ddd, 1 H, $J = 10.3, 3.2, 2.0$ Hz, H-5), 6.11 (ddd, 1 H, $J = 10.4, 2.7, 1.2$ Hz, H-4), 7.27-7.41 (m, 5 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 17.3 (Me), 21.2 (CH_3CO), 68.0, 69.9, 72.8, 124.2, 127.8 (2 C), 128.0, 128.5 (2 C), 132.2, 139.6, 170.8 (CO). IR (película): 3036, 3015, 2979, 2931, 1738, 1599, 1450, 1375, 1234, 1047, 758 cm^{-1} . EM (ES): 377 (100%), 255 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.5.21. Procedimiento general para la síntesis de 2-metoxi-2-fenilacetatos.

A una disolución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) de alcohol (1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL/mmol alcohol) bajo argón, se adicionó 1.05 equiv de ácido 2-metoxi-2-fenilacético, 1.0 equiv de DCC y 0.05 equiv de DMAP. La mezcla se agitó desde $0\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se filtró por gel de sílice para eliminar la dicitohexilurea formada y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

3.5.21.1. Síntesis de (S)-2-Metoxi-2-fenilacetato de [(3S,6S)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo], **56b**, y (R)-2-Metoxi-2-fenilacetato de [(3S,6S)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo], **57b**.



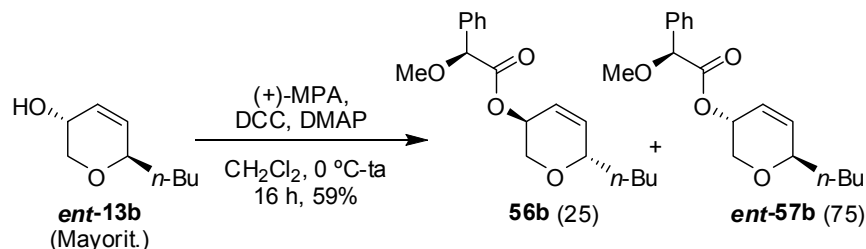
A partir del alcohol **13b** (6 mg, 0.038 mmol, 1.0 equiv) y ácido (±)-2-metoxi-2-fenilacético (7 mg, 0.040 mmol, 1.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (14 h), se obtuvo una mezcla 50:50 de ésteres **56b** y **57b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo a 7 mg (0.023 mmol, 61%) de mezcla como un aceite incoloro.

A partir del alcohol **13b** (6 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv) y ácido (+)-(S)-2-metoxi-2-fenilacético (7 mg, 0.034 mmol, 1.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 h), se obtuvo el ester **56b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo al ester **56b** (5 mg, 0.016 mmol, 43%) como un aceite incoloro.

Datos de **56b**: R_f = 0.35 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{-Bu}$), 1.24-1.54 (m, 6 H, 3 CH_2), 3.35 (dd, 1 H, J = 11.5, 6.8 Hz, H-2), 3.39 (s, 3 H, MeO), 3.95 (dd, 1 H, J = 11.4, 5.0 Hz, H-2), 4.04 (m, 1 H, H-6), 4.70 (s, 1 H, H_a), 5.24 (m, 1 H, H-3), 5.79 (dt ap, 1 H, J = 10.4, 2.6 Hz, H-4), 5.88 (dt ap, 1 H, J = 10.3, 1.6 Hz, H-5), 7.30-7.44 (m, 5 H, Ar-H). **EM** (ES): 631 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 327 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos parciales de **57b**: R_f = 0.35 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 3.51 (dd, 1 H, J = 11.3, 7.0 Hz, H-2), 4.09 (dd, 1 H, J = 11.3, 5.3 Hz, H-2), 4.75 (s, 1 H, H_a), 5.21-5.27 (m, 1 H, H-3), 5.58 (dtd, 1 H, J = 10.5, 2.3, 1.0 Hz, H-4).

3.5.21.2. Síntesis de (S)-2-Metoxi-2-fenilacetato de [(3R,6R)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo], **ent-57b**.

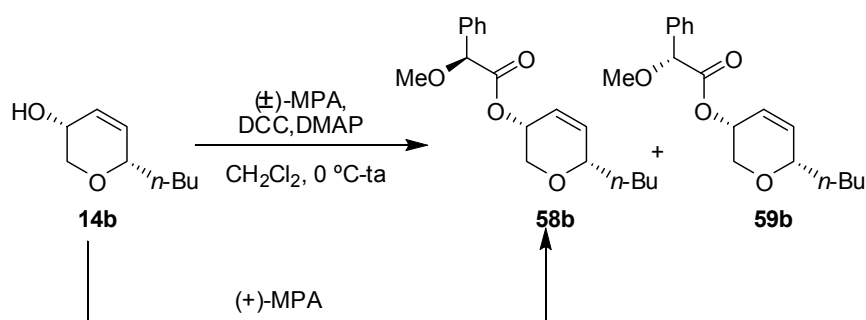


A partir de una mezcla de enantiómeros de proporción desconocida con el alcohol **ent-13b** como mayoritario (5 mg, 0.03 mmol) y ácido (+)-(S)-2-metoxi-2-fenilacético (5 mg, 0.032 mmol, 1.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (16 h), se obtuvo una mezcla 25:75 de

ésteres **56b** y **ent-57b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo a una mezcla inseparable 25:75 de **56b** y **ent-57b** (5 mg, 0.016 mmol, 59%) como un aceite incoloro (**ent-13b** 50% ee).

Datos parciales de **ent-57b**: Los datos encontrados fueron idénticos a los de **57b**.

3.5.21.3. Síntesis de (S)-2-Metoxi-2-fenilacetato de [(3R,6S)-6-n-butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo], **58b**, y (R)-2-Metoxi-2-fenilacetato de [(3R,6S)-6-n-butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo], **59b**.



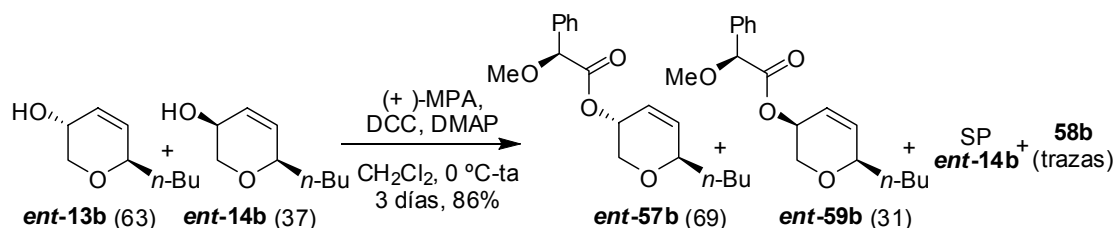
A partir del alcohol **14b** (6 mg, 0.038 mmol, 1.0 equiv) y ácido (±)-2-metoxi-2-fenilacético (7 mg, 0.040 mmol, 1.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 h), se obtuvo una mezcla 50:50 de los ésteres **58b** y **59b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo a 7 mg (0.023 mmol, 61%) de mezcla como un aceite incoloro.

A partir del alcohol **14b** (5 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv) y ácido (+)-(S)-2-metoxi-2-fenilacético (6 mg, 0.034 mmol, 1.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 días), se obtuvo el ester **58b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo a **58b** (2 mg, 0.013 mmol, 41%) como un aceite incoloro.

Datos de **58b**: R_f = 0.30 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{-Bu}$), 1.24-1.68 (m, 6 H, 3 CH_2), 3.40 (s, 3 H, MeO), 3.73 (dd, 1 H, J = 13.0, 2.7 Hz, H-2), 3.96 (t ap, 1 H, J = 6.0 Hz, H-6), 4.05 (dt ap, 1 H, J = 13.0, 1.2 Hz, H-2), 4.80 (s, 1 H, H_α), 5.00 (m, 1 H, H-3), 5.71 (dm, 1 H, J = 10.2 Hz, H-4), 5.88 (dt, 1 H, J = 10.3, 0.7 Hz, H-5), 7.29-7.46 (m, 5 H, Ar-H). **EM** (ES): 359 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$, 327 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos parciales de **59b**: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 3.40 (s, 3 H, MeO), 3.64 (dd, 1 H, J = 12.9, 2.9 Hz, H-2), 3.83 (d, 1 H, J = 12.9 Hz, H-2), 3.96 (m, 1 H, H-6), 4.79 (s, 1 H, H_α), 4.95 (m, 1 H, H-3), 5.95 (d, 2 H, J = 1.0 Hz, H-4, H-5).

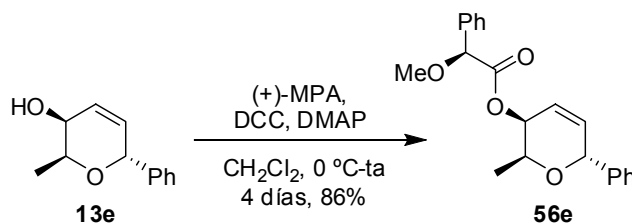
3.5.21.4. Síntesis de (S)-2-Metoxi-2-fenilacetato de [(3S,6R)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo], **ent-59b**.



A partir de una mezcla 63:37 de **ent-13b** y **ent-14b** (18 mg, 0.115 mmol) y ácido (+)-(S)-2-metoxi-2-fenilacético (21 mg, 0.121 mmol, 1.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 días), se obtuvo una mezcla 72:28 de los ésteres **ent-57b** y **ent-59b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo al ester **ent-12a** (14 mg, 0.046 mmol, 40%), a una mezcla 52:48 de **ent-57b** y **ent-59b** (10 mg, 0.032 mmol, 29%) y a **ent-59b** contaminado con trazas de **58b** (6 mg, 0.020 mmol, 17%) como aceites incoloros, junto con sustrato de partida (2 mg, 0.013 mmol, 11%).

Datos de **ent-59b**: $R_f = 0.25$ (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN (300 MHz)}$ δ 0.90 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me-Bu), 1.27-1.47 (m, 4 H), 1.53-1.60 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H, OMe), 3.64 (dd, 1 H, $J = 12.8, 2.8$ Hz, H-2), 3.84 (d, 1 H, $J = 12.7$ Hz, H-2), 3.95 (td, 1 H, $J = 6.0, 2.0$ Hz, H-6), 4.79 (s, 1 H, H_a), 4.95 (m, 1 H, H-3), 5.96 (d, 2 H, $J = 1.0$ Hz, H-4, H-5), 7.28-7.37 (m, 3 H, Ar-H), 7.44 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H).

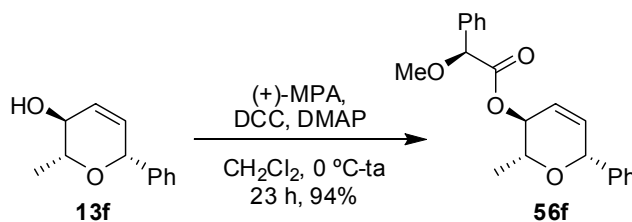
3.5.21.5. Síntesis de (S)-2-Metoxi-2-fenilacetato de [(2S,3S,6R)-6-fenil-2-metil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo], **56e**.



A partir del alcohol **13e** (4 mg, 0.021 mmol, 1.0 equiv) y ácido (+)-(S)-2-metoxi-2-fenilacético (4 mg, 0.022 mmol, 1.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (4 días) se obtuvo el ester **56e**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **56e** (6 mg, 0.018 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

Datos de **56e**: $R_f = 0.28$ (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN (300 MHz)}$ δ 0.70 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me), 3.41 (s, 3 H, OMe), 3.72 (qd, 1 H, $J = 6.6, 2.7$ Hz, H-2), 4.84 (s, 1 H, H_a), 4.95 (dd, 1 H, $J = 4.9, 2.7$ Hz, H-3), 5.31 (sa, 1 H, H-6), 6.17 (ddd, 1 H, $J = 10.2, 5.1, 2.0$ Hz, H-4), 6.35 (dd, 1 H, $J = 10.3, 3.7$ Hz, H-5), 7.24-7.38 (m, 8 H, Ar-H), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). **NOESY-1D** entre Me/H-2: 4.2%; entre Me/H-3: 1.9%; entre Me/Ph: 1.0%; entre H-3/H-2: 5.9%; entre H-3/H-4: 3.5 %; entre H-6/H-5: 2.5%; entre H-6/Ph: 3.0%. **EM (ES)**: 699 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 361 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

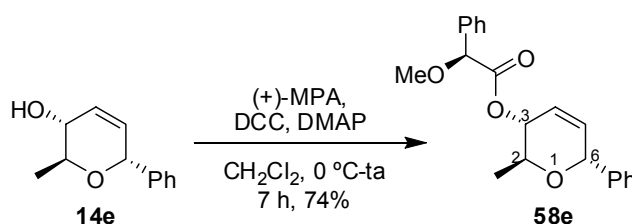
3.5.21.6. Síntesis de (S)-2-Metoxi-2-fenilacetato de [(2R,3S,6R)-6-fenil-2-metil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo], **56f**.



A partir del alcohol **13f** (3 mg, 0.016 mmol, 1.0 equiv) y ácido (+)-(S)-2-metoxi-2-fenilacético (3 mg, 0.017 mmol, 1.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (23 h) se obtuvo el ester **56f**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **56f** (5 mg, 0.015 mmol, 94%) como un aceite incoloro.

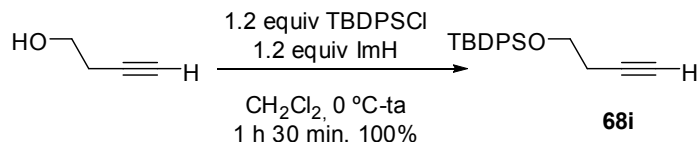
Datos de **56f**: R_f = 0.34 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.91 (d, 3 H, J = 6.1 Hz, Me), 3.42 (s, 3 H, OMe), 3.65 (dq, 1 H, J = 8.8, 6.3 Hz, H-2), 4.78 (s, 1 H, H_α), 5.10 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.6 Hz, H-6), 5.19 (dtd, 1 H, J = 8.7, 3.2, 1.6 Hz, H-3), 5.77 (dt, 1 H, J = 10.3, 2.0 Hz, H-5), 5.87 (dt, 1 H, J = 10.3, 1.6 Hz, H-4), 7.26-7.46 (m, 10 H, Ar-H). **EM** (ES): 361 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

3.5.21.7. Síntesis de (S)-2-Metoxi-2-fenilacetato de [(2S,3R,6R)-6-fenil-2-metil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo], **58e**.



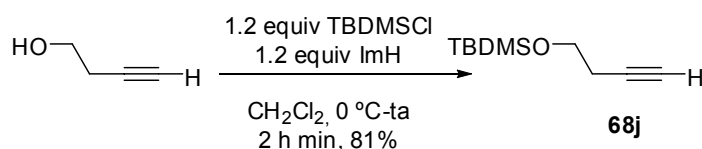
A partir del alcohol **14e** (6 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv) y ácido (+)-(S)-2-metoxi-2-fenilacético (6 mg, 0.034 mmol, 1.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 h) se obtuvo el ester **58e**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **58e** (8 mg, 0.024 mmol, 74%) como un aceite incoloro.

Datos de **58e**: R_f = 0.27 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.19 (d, 3 H, J = 6.4 Hz, Me), 3.41 (s, 3 H, OMe), 3.87 (quint, 1 H, J = 6.3 Hz, H-2), 4.79 (s, 1 H, H_α), 5.06 (dddd, 1 H, J = 6.8, 3.4, 2.2, 1.3 Hz, H-3), 5.16 (dd, 1 H, J = 4.4, 2.2 Hz, H-6), 5.75 (ddd, 1 H, J = 10.4, 3.4, 2.2 Hz, H-4), 6.01 (ddd, 1 H, J = 10.4, 2.7, 1.5 Hz, H-5), 7.25-7.39 (m, 8 H, Ar-H), 7.42-7.46 (m, 2 H, Ar-H). **EM** (ES): 393 $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$, 361 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

3.5.22. Síntesis de (But-3-iniloxi)(terc-butil)difenilsilano, 68i.¹³⁹

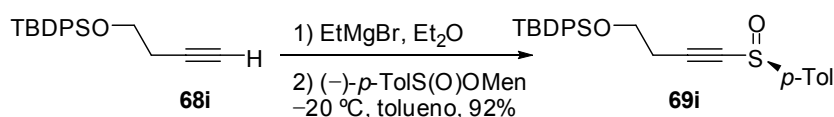
A partir de 3-buten-1-ol (0.47 mL, 6 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 seco (36 mL, 6 mL/mmol), imidazol (490 mg, 7.2 mmol, 1.2 equiv) y TBDPSCI (1.9 mL, 7.2 mmol, 1.2 equiv) siguiendo el procedimiento general de sililación (CCF, 1 h 30 min) se obtuvo el alquino **68i**. La purificación cromatográfica (1-10% EtOAc-hexano) condujo a **68i** (1.85 g, 6 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

Datos de **68i**: $R_f = 0.29$ (20% CH_2Cl_2 -hexano). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz) δ 1.07 (s, 9 H), 1.95 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.46 (dt, $J = 2.7, 7.1$ Hz, 2 H), 3.80 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 7.34–7.44 (m, 6 H), 7.79 (m, 4 H).

3.5.23. Síntesis de (But-3-iniloxi)(terc-butil)dimetilsilano, 68j.¹⁴⁰

A partir de 3-buten-1-ol (0.31 mL, 4 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 seco (24 mL, 6 mL/mmol), imidazol (326 mg, 4.8 mmol, 1.2 equiv) y TBDMSCI (723 mg, 4.8 mmol, 1.2 equiv) siguiendo el procedimiento general de sililación (CCF, 2 h) se obtuvo el alquino **68j**. La purificación cromatográfica (1-10% EtOAc-hexano) condujo a **68j** (600 mg, 3.26 mmol, 81%) como un aceite incoloro.

Datos de **68j**: $R_f = 0.63$ (33% Et_2O -hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.06 (s, 6 H, 2 Me-TBDMS), 0.88 (s, 9 H, ^tBu), 1.94 (t, 1 H, $J = 2.7$ Hz, H-4), 2.38 (dt, 2 H, $J = 7.1, 2.7$ Hz, H-2), 3.72 (t, 1 H, $J = 7.1$ Hz, H-1).

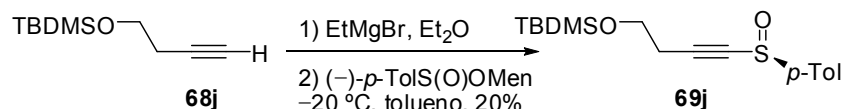
3.5.24. Síntesis de (+)-(S_s)-terc-Butildifenil[4-(p-tolilsulfinil)-but-3-iniloxi]silano, 69i.

A partir del alquino **68i** (558 mg, 1.81 mmol, 2.2 equiv), Mg seco (40 mg, 1.65 mmol, 2 equiv), EtBr (0.14 mL, 1.81 mmol, 2.2 equiv) y (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (242 mg, 0.823 mmol, 1 equiv), siguiendo el procedimiento general (22 h) se obtuvo el alquínil sulfóxido **69i**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **69i** (340 mg, 0.761 mmol, 92%) como un aceite incoloro.

¹³⁹ Nicolaou, K. C.; Lizos, D. E.; Kim, D. W.; Schlawe, D.; de Noronha, R. G.; Longbottom, D. A.; Rodríguez, M.; Bucci, M.; Cirino, G. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4460-4470.

Datos de **69i**: $R_f = 0.22$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +30.4$ ($c = 1.30$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.01 (s, 9 H, ^tBu), 2.39 (s, 3 H, Me- p -Tol), 2.65 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz, H-2), 3.77 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz, H-1), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, p -Tol), 7.32-7.44 (m, 6 H, Ar-H), 7.61 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, p -Tol), 7.61 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.66 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.1 (^tBu), 21.4 (Me- p -Tol), 23.8 (C-2), 26.6 (3 C, ^tBu), 61.0 (C-1), 79.1 (C-3), 102.9 (C-4), 125.0 (2 C-Ar), 127.7 (4 C-Ar), 129.7 (2 C-Ar), 130.1 (2 C-Ar), 133.0 (Ar-C), 135.4 (5 C-Ar), 140.9 (Ar-C), 142.1 (Ar-C). IR (película): 3069, 3045, 2955, 2931, 2878, 2854, 2185, 1590, 1472, 1428, 1113, 1061, 810, 737, 703 cm^{-1} . EM (ES): 893 $[\text{2M}+1]^+$, 447 $[\text{M}+1]^+$, 469 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 369 $[\text{M}-\text{Ph}]^+$ (100%).

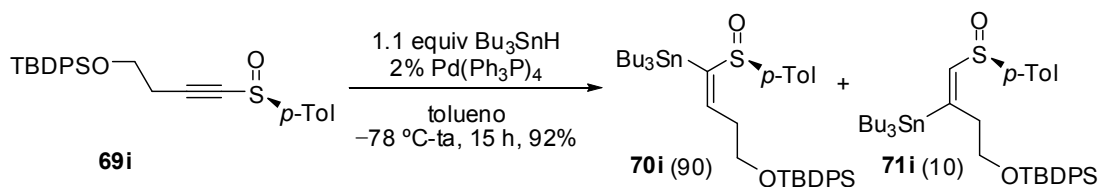
3.5.25. Síntesis de (+)-(S_S)-terc-Butildimetil[4-(p -tolilsulfinil)-but-3-iniloxi]silano, **69j**.



A partir del alquino **68j** (261 mg, 1.42 mmol, 1.7 equiv), Mg seco (33 mg, 1.34 mmol, 1.6 equiv), EtBr (0.11 mL, 1.42 mmol, 1.7 equiv) y (-)- p -toluensulfonato de mentilo (246 mg, 0.835 mmol, 1 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 días) se obtuvo el alquínil sulfóxido **69j**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **69j** (53 mg, 0.164 mmol, 20%) como un aceite incoloro junto con sustrato de partida (114 mg, 0.387 mmol, 46%).

Datos de **69j**: $R_f = 0.28$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +37.8$ ($c = 1.23$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.01 (s, 3 H, Me), 0.02 (s, 3 H, Me), 0.84 (s, 9 H, ^tBu), 2.40 (s, 3 H, Me- p -Tol), 2.61 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz, H-3), 3.73 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz, H-4), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, p -Tol), 7.67 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, p -Tol). IR (película): 2952, 2920, 2849, 1463, 1376, 1253, 1087, 1018, 757 cm^{-1} . EM (ES): 345 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 323 $[\text{M}+1]^+$.

3.5.26. Síntesis de (-)-(S,E)-terc-Butildifenil[4-(p -tolilsulfinil)-4-tributilestannil-but-3-eniloxi]silano, **70i**.



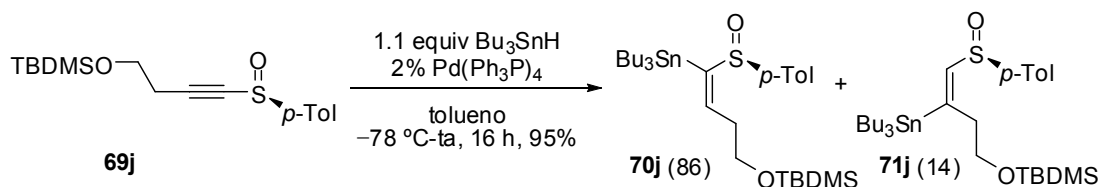
A partir del sulfóxido **69i** (884 mg, 1.98 mmol), Bu_3SnH (0.6 mL, 2.2 mmol, 1.1 equiv) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (46 mg, 0.04 mmol, 0.02 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 h) se obtuvo una mezcla 90:10 de estannanos **70i** y **71i**. La purificación cromatográfica (2-20% EtOAc-hexano) condujo a **70i** (1.22 g, 1.65 mmol, 83%) y **71i** (127 mg, 0.172 mmol, 9%) como aceites incoloros.

¹⁴⁰ Lin, C.-F.; Hwang, M.; Kuo, Y.-H.; Wu, M.-J. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 525-532.

Datos de **70i**: $R_f = 0.26$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -38.9$ ($c = 0.84$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.80-1.01 (m, 15 H, 3 Me, 3 CH₂), 1.05 (s, 9 H, ^tBu), 1.13-1.52 (m, 12 H, 6 CH₂), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.66 (m, 1 H, H-2), 2.90 (m, 1 H, H-2), 3.78 (t, 2 H, $J = 6.1$ Hz, H-1), 6.38 (dd, 1 H, $J = 7.6, 6.3$ Hz, H-3), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.34-7.44 (m, 8 H, Ar-H), 7.65 (d, 4 H, $J = 7.6$ Hz, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 11.3 (3 C), 13.6 (3 C), 19.2 (^tBu), 21.2 (Me-*p*-Tol), 26.8 (3 C ^tBu), 27.2 (3 C), 28.7 (3 C), 35.8 (C-2), 62.7 (C-1), 124.4 (C-3), 127.7 (2 C), 129.5 (3 C), 129.7 (4 C-Ar), 133.4, 133.5, 135.5 (4 C), 139.9, 142.3, 145.6, 157.8. IR (película): 3069, 3045, 2956, 2928, 2857, 1587, 1488, 1463, 1428, 1378, 1112, 1039, 942, 822, 805, 736, 702 cm⁻¹. EM (ES): 761 [M+Na]⁺, 681 [M-^tBu]⁺ (100%).

Datos de (-)-(*R,E*)-*terc*-Butildifenil[4-(*p*-tolilsulfinil)-3-(tributilestannil)but-3-eniloxi]silano, **71i**: $R_f = 0.10$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -63.3$ ($c = 1.40$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.80 (m, 15 H), 1.06 (s, 9 H, ^tBu), 1.11-1.38 (m, 12 H), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.04 (m, 2 H, H-2), 3.60 (td, 1 H, $J = 9.5, 6.2$ Hz, H-1), 3.73 (td, 1 H, $J = 9.5, 6.2$ Hz, H-1), 6.18 (s, 1 H, H-4), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol), 7.34-7.44 (m, 8 H, Ar-H), 7.64-7.70 (m, 4 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 10.1 (3 C), 13.5 (3 C), 19.2 (^tBu), 21.3 (Me-*p*-Tol), 26.8 (3 C ^tBu), 27.1 (2 C), 28.6 (3 C), 28.8, 39.0 (C-2), 63.3 (C-1), 124.2, 127.7 (4 C), 129.7 (2 C), 129.8 (2 C), 133.5, 135.5 (3 C), 135.6 (3 C), 140.6, 141.9, 145.5, 155.8. IR (película): 3069, 3045, 2957, 2929, 2857, 1590, 1492, 1464, 1428, 1378, 1111, 1081, 1043, 822, 808, 739, 702 cm⁻¹. EM (ES): 761 [M+Na]⁺ (100%).

3.5.27. Síntesis de (*S,E*)-*terc*-Butildimetil[4-(*p*-tolilsulfinil)-4-(tributilestannil)but-3-eniloxi]silano, **70j**.



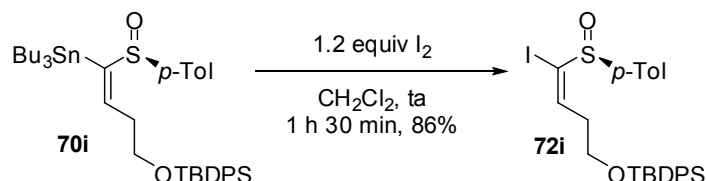
A partir del sulfóxido **69j** (53 mg, 0.164 mmol), Bu₃SnH (48 μL, 0.180 mmol, 1.1 equiv) y Pd(Ph₃P)₄ (3 mg, 0.003 mmol, 0.02 equiv), siguiendo el procedimiento general (16 h) se obtuvo una mezcla 86:14 de estannanos **70j** y **71j**. La purificación cromatográfica (2-10% EtOAc-hexano) condujo a **70j** (83 mg, 0.135 mmol, 82%) y **71j** (13 mg, 0.021 mmol, 13%) como aceites incoloros.

Datos de **70j**: $R_f = 0.34$ (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.05 (s, 3 H, Me-TBDMS), 0.06 (s, 3 H, Me-TBDMS), 0.78-0.86 (m, 15 H), 0.89 (s, 9 H, ^tBu), 1.13-1.40 (m, 12 H), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.64 (m, 1 H, H-2), 2.86 (ddt, 1 H, $J = 19.1, 7.7, 5.7$ Hz, H-2), 3.74 (m, 2 H, H-1), 6.24 (dd, 1 H, $J = 7.6, 6.3$ Hz, H-3), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, *p*-Tol), 7.41 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H).

Datos de (*R,E*)-*terc*-Butildimetil[4-(*p*-tolilsulfinil)-3-(tributilestannil)but-3-eniloxi]silano, **71j**: $R_f = 0.15$ (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.067 (s, 3 H, Me-TBDMS), 0.073 (s, 3 H, Me-TBDMS), 0.80-0.95 (m, 15 H), 0.89 (s, 9 H, ^tBu), 1.20-1.55 (m, 12 H), 2.38 (s, 3 H,

Me-*p*-Tol), 2.99 (m, 2 H, H-2), 3.65 (ddd, 1 H, $J = 10.0, 7.6, 6.8$ Hz, H-1), 3.74 (ddd, 1 H, $J = 9.9, 7.6, 6.6$ Hz, H-1), 6.23 (s, 1 H, H-4), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H).

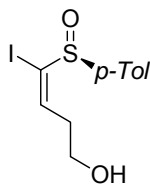
3.5.28. Síntesis de (-)-(S,E)-terc-Butildifenil[4-yodo-4-(*p*-tolilsulfenil)but-3-eniloxi]silano, **72i**.



A partir del estannano **70i** (1.22 g, 1.65 mmol) y yodo (502 mg, 1.98 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min) se obtuvo el yoduro **72i**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **72i** (814 mg, 1.42 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

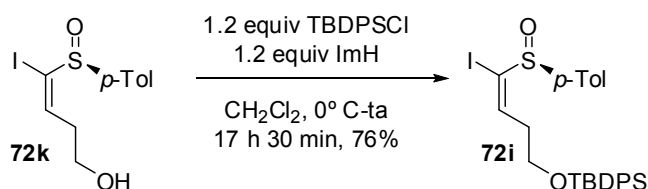
Datos de **72i**: $R_f = 0.38$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -51.0$ ($c = 0.67$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.07 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.92 (m, 2 H, H-2), 3.82 (t, 2 H, $J = 6.2$ Hz, H-1), 6.93 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-3), 7.19 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.36-7.46 (m, 8 H, Ar-H), 7.63-7.67 (m, 4 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.0 ($t\text{-Bu}$), 21.3 (Me-*p*-Tol), 26.7 (3 C $t\text{-Bu}$), 36.4 (C-2), 62.1 (C-1), 115.8 (C-4), 124.2 (2 C), 127.7 (4 C), 129.6 (2 C), 129.7, 132.9, 133.0, 135.3 (5 C), 139.6, 141.4, 148.7 (C-3). IR (película): 3069, 3045, 2955, 2930, 2858, 1590, 1491, 1472, 1428, 1390, 1111, 1089, 942, 819, 810, 703 cm^{-1} . EM (ES): 1171 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 597 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 497 $[\text{M}-\text{Ph}]^+$. Anal. calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{IO}_2\text{SSi}$: C, 56.44; H, 5.44; I, 22.09; S, 5.58. Encontrado: C, 56.36; H, 5.58; I, 21.96; S, 5.56.

Cuando la reacción se hidrolizó sin basificación previa se obtuvo junto con el silil éter **72i** una cantidad equimolar del alcohol (-)-(S,E)-4-yodo-4-(*p*-tolilsulfenil)but-3-en-1-ol **72k**.



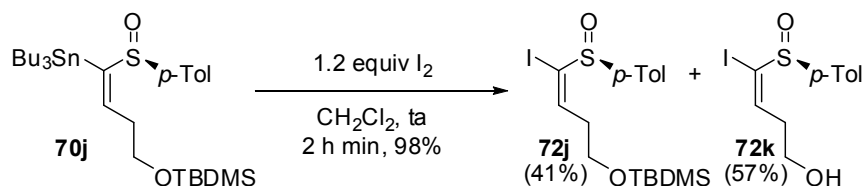
Datos de **72k**: $R_f = 0.20$ (30% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} = -65.5$ ($c = 0.91$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.15 (d, 1 H, $J = 2.8$ Hz, OH), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.84-3.02 (m, 2 H, H-2), 3.78 (dd, 1 H, $J = 10.5, 5.4$ Hz, H-1), 3.86 (dd, 1 H, $J = 10.5, 5.8$ Hz, H-1), 6.95 (t, 1 H, $J = 7.9$ Hz, H-3), 7.27 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*-Tol), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 21.5 (Me-*p*-Tol), 36.5 (C-2), 60.8 (C-1), 116.1 (C-4), 124.7 (2 C), 129.8 (2 C), 139.7, 141.8, 148.5 (C-3). IR (película): 3413, 2955, 2919, 2856, 1593, 1491, 1464, 1426, 1375, 1179, 1111, 1084, 1047, 1013, 876, 810, 702 cm^{-1} . EM (ES): 695 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 359 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 337 $[\text{M}+1]^+$.

El alcohol **72k** pudo resililarse para obtener de nuevo **72i**.



A partir de **72k** (86 mg, 0.255 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 seco (1.5 mL, 6 mL/mmol), imidazol (21 mg, 0.306 mmol, 1.2 equiv) y TBDPSCI (81 μL , 0.306 mmol, 1.2 equiv) siguiendo el procedimiento general de sililación (CCF, 17 h 30 min) se obtuvo el alquino **72i**. La purificación cromatográfica (2-30% EtOAc-hexano) condujo a **72i** (112 g, 0.195 mmol, 76%) como un aceite incoloro.

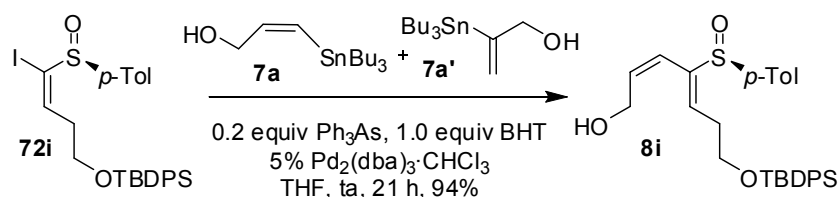
3.5.29. Síntesis de (S,E)-terc-Butildimetil[4-yodo-4-(p-tolilsulfenil)but-3-eniloxi]silano **72j**.



A partir del estannano **70j** (83 mg, 0.135 mmol) y yodo (41 mg, 0.162 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h) se obtuvo el yoduro **72j** junto con **72k**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **72j** (25 mg, 0.056 mmol, 41%) y a **72k** (26 mg, 0.077 mmol, 57%) como aceites incoloros.

Datos de **72j**: R_f = 0.40 (30% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.07 (s, 6 H, 2 Me-TBDMS), 0.89 (s, 9 H, ^tBu), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.89 (m, 2 H, H-2), 3.78 (ddd, 2 H, J = 7.0, 5.7, 2.0 Hz, H-1), 6.92 (t, 1 H, J = 7.7 Hz, H-3), 7.28 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.44 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, Ar-H).

3.5.30. Síntesis de (-)-(S)-2-(Z)-4-(Z)-7-(terc-Butildifenilsililoxi)-4-(p-tolilsulfenil)hepta-2,4-dien-1-ol, **8i**.

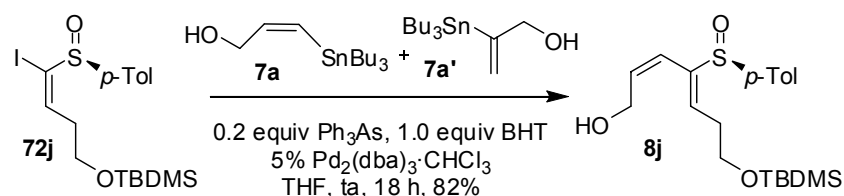


A partir del yoduro **72i** (801 mg, 1.39 mmol), del estannano **7a** (1.2 equiv, 828 mg de mezcla 70:30 de **7a** y **7a'**, 1.67 mmol **7a**), BHT (306 mg, 1.39 mmol), Ph_3As (85 mg, 0.278 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (72 mg, 0.07 mmol), siguiendo el procedimiento general (21 h), se obtuvo el dieno **8i** como único isómero. La purificación cromatográfica (15-50% EtOAc-hexano) condujo a **8i** (662 mg, 1.31 mmol, 94%) como un aceite incoloro.

Datos de **8i**: R_f = 0.17 (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -34.8 (c = 0.71). ^1H RMN (300 MHz) δ 1.06 (s, 9 H, ^tBu), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.57 (dd, 1 H, J = 8.5, 4.7 Hz, OH), 2.92 (q

ap, 2 H, $J = 6.8$ Hz, H-6), 3.82 (m, 3 H, H-1, H-7), 4.01 (m, 1 H, H-1), 5.57 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, H-3), 5.99-6.10 (m, 2 H, H-2, H-5), 7.18 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.30-7.45 (m, 8 H, Ar-H), 7.63-7.67 (m, 4 H, Ar-H). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 19.2 (^tBu), 21.3 (Me-*p*-Tol), 26.8 (3 C ^tBu), 32.1, 58.1, 63.0, 121.4, 124.3, 127.8 (3 C), 129.7 (3 C), 129.8 (3 C), 133.3 (2 C), 135.5 (4 C), 137.9, 138.2, 138.3, 141.0, 142.3. IR (película): 3401, 3069, 3045, 2955, 2931, 2858, 1590, 1471, 1428, 1390, 1112, 1039, 809, 753, 703 cm^{-1} . EM (ES): 1031 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 527 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 505 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 71.39; H, 7.19; S, 6.35. Encontrado: C, 71.43; H, 7.13; S, 6.39.

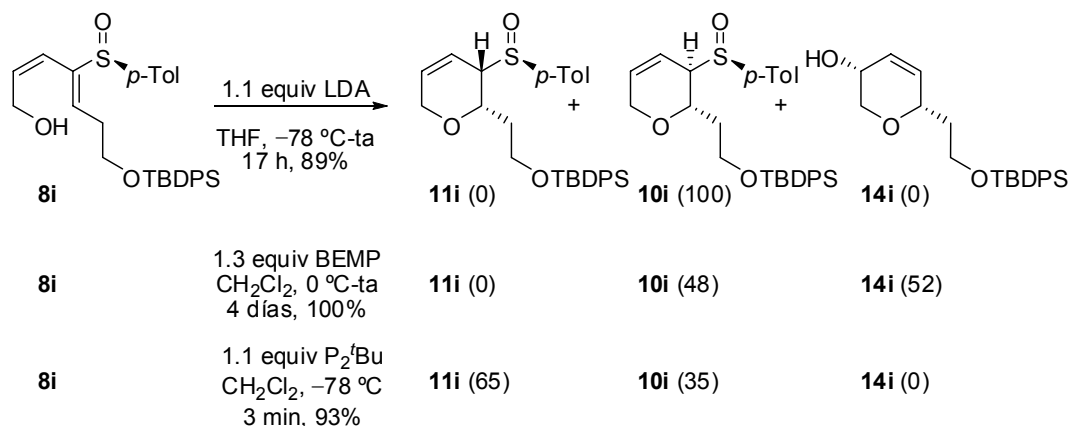
3.5.31. Síntesis de (S)-2-(Z)-4-(Z)-7-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-4-(*p*-tolilsulfenil)hepta-2,4-dien-1-ol, **8j**.



A partir del yoduro **72j** (23 mg, 0.051 mmol), del estannano **7a** (1.2 equiv, 33 mg de mezcla 80:20 de **7a** y **7a'**, 0.077 mmol **7a**), BHT (11 mg, 0.051 mmol), Ph_3As (3 mg, 0.010 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (3 mg, 0.003 mmol), siguiendo el procedimiento general (18 h), se obtuvo el dieno **8j** como único isómero. La purificación cromatográfica (15-50% EtOAc-hexano) condujo a **8j** (16 mg, 0.042 mmol, 82%) como un sólido amarillo.

Datos de **8j**: $R_f = 0.20$ (50% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.07 (s, 6 H, 2 Me-TBDMS), 0.89 (s, 9 H, ^tBu), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.60 (sa, 1 H, OH), 2.89 (ddd, 2 H, $J = 10.5, 7.3, 1.5$ Hz, H-6), 3.81 (qd, 3 H, $J = 7.8, 4.1$ Hz, H-1, H-7), 4.03 (dd, 1 H, $J = 12.6, 8.5$ Hz, H-1), 5.59 (d, 1 H, $J = 10.9$ Hz, H-3), 6.01 (td ap, 1 H, $J = 7.5, 1.6$ Hz, H-2), 6.07 (dd, 1 H, $J = 8.3, 6.1$ Hz, H-5), 7.25 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.40 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H).

3.5.32. Síntesis de (-)-(2*S*,3*R*,*R*_s)-*tert*-Butildifenil-{2-[3-(*p*-tolilsulfenil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-il]-etoxi}silano, **10i y (2*S*,3*S*,*R*_s)-*tert*-Butildifenil-{2-[3-(*p*-tolilsulfenil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-il]-etoxi}silano, **11i**.**



A partir del dienil sulfóxido **8i** (128 mg, 0.254 mmol) y LDA (0.72 mL, 0.358 mmol) siguiendo el procedimiento general A (17 h), se obtuvo el dihidropirano **10i**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **10i** (114 mg, 0.226 mmol, 89%) como un aceite incoloro.

A partir del dienil sulfóxido **8i** (23 mg, 0.046 mmol) y BEMP (18 μ L, 0.06 mmol, 1.3 equiv) siguiendo el procedimiento general D (4 días), se obtuvo una mezcla 48:52 del dihidropirano **10i** y del alcohol **14i**. La purificación cromatográfica (0-10% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a **10i** (11 mg, 0.022 mmol, 48%) y al alcohol **14i** (9 mg, 0.024 mmol, 52%) como aceites incoloros.

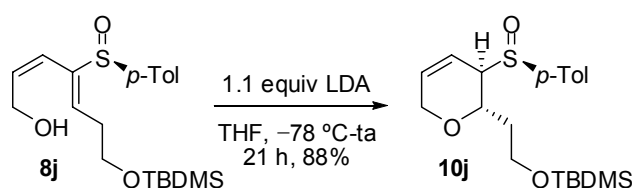
A partir del dienil sulfóxido **8i** (37 mg, 0.073 mmol) y P₂-^tBu (40 μ L, 0.08 mmol, 1.1 equiv) siguiendo el procedimiento general E (3 min), se obtuvo una mezcla 65:35 de los dihidropiranos **11i** y **10i**. La purificación cromatográfica (0-10% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a **10i** (15 mg, 0.030 mmol, 41%) y **11i** (19 mg, 0.038 mmol, 52%) como aceites incoloros.

El alil sulfóxido **11i** resultó inestable, dándose rápidamente la transposición sigmatrópica del sulfóxido para dar el alcohol **14i**, lo que impidió su caracterización total.

Datos de **10i**: R_f = 0.16 (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D = -109.9$ (c = 0.95). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.03 (s, 9 H, ^tBu), 1.93 (q, 2 H, J = 6.6 Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 2.31 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.27 (t ap, 1 H, J = 1.0 Hz, H-3), 3.77 (dd, 1 H, J = 10.0, 5.4 Hz, CH₂OTBDPS), 3.84 (dt, 1 H, J = 10.4, 7.0 Hz, CH₂OTBDPS), 3.95 (d ap, 2 H, J = 2.2 Hz, H-6), 4.35 (m, 1 H, H-2), 5.30 (ddd, 1 H, J = 10.5, 4.6, 2.4 Hz, H-4), 5.90 (d ap, 1 H, J = 10.3 Hz, H-5), 7.23 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.32-7.44 (m, 6 H, Ar-H), 7.51 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.63-7.67 (m, 4 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 19.2 (^tBu), 21.5 (Me-*p*-Tol), 26.8 (3 C ^tBu), 34.3, 61.5, 65.4 (2 C), 67.6, 116.6, 125.5 (2 C), 127.7 (4 C), 129.6 (4 C), 132.2, 133.5, 133.6, 135.6 (4 C), 138.3, 142.0. **IR** (película) 3069, 3047, 2955, 2930, 2859, 1590, 1493, 1472, 1428, 1390, 1261, 1186, 1112, 1084, 1047, 940, 812, 738, 703 cm⁻¹. **EM** (ES): 1031 [2M+Na]⁺, 527 [M+Na]⁺ (100%), 505 [M+1]⁺.

Datos parciales de **11i**: $R_f = 0.33$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.04 (s, 9 H, ^tBu), 2.09-2.20 (m, 1 H, CH₂CH₂OTBDPS), 2.33-2.42 (m, 1 H, CH₂CH₂OTBDPS), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 2.95 (dt, 1 H, $J = 5.6, 2.8$ Hz, H-3), 3.86 (quint, 1 H, $J = 5.1$ Hz, H-2), 3.98 (ddd, 1 H, $J = 10.2, 8.5, 4.6$ Hz, CH₂OTBDPS), 4.13 (dm, 1 H, $J = 17.3$ Hz, H-6), 4.19 (m, 1 H, CH₂OTBDPS), 4.34 (dm, 1 H, $J = 17.3$ Hz, H-6), 5.33 (m, 1 H, H-4), 6.23 (ddd, 1 H, $J = 11.9, 2.8, 1.5$ Hz, H-5), 7.27-7.35 (m, 3 H, Ar-H), 7.36-7.42 (m, 7 H, Ar-H), 7.63-7.68 (m, 4 H, Ar-H). ¹³C RMN (75 MHz) δ 19.2 (^tBu), 21.3 (Me-*p*-Tol), 26.9 (3 C ^tBu), 36.0, 60.0, 64.1, 66.2, 71.5, 115.7, 124.1 (2 C), 127.7 (3 C), 129.6 (2 C), 129.7 (3 C), 133.6, 133.8, 135.0, 135.5 (4 C), 139.5, 140.8. EM (ES): 1031 [2M+Na]⁺, 527 [M+Na]⁺ (100%), 505 [M+1]⁺.

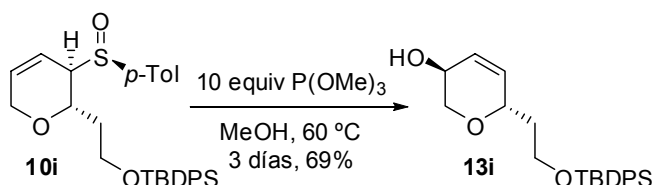
3.5.33. Síntesis de (2*S*,3*R*,*R*_S)-*terc*-Butildimetil[2-(3-*p*-tolilsulfinil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-il]etoxi]silano, **10j**.



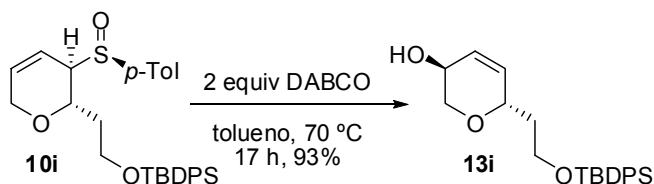
A partir del dienil sulfóxido **8j** (16 mg, 0.042 mmol) y LDA (92 μ L, 0.046 mmol) siguiendo el procedimiento general A (21 h), se obtuvo el dihidropirano **10j**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **10j** (14 mg, 0.037 mmol, 88%) como un aceite incoloro.

Datos de **10j**: $R_f = 0.23$ (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.04 (s, 6 H, 2 Me-TBDMS), 0.87 (s, 9 H, ^tBu), 1.90 (m, 2 H, CH₂CH₂OTBDPS), 2.39 (s, 3 H, Me-*p*-Tol), 3.26 (m, 1 H, H-3), 3.75 (d, 1 H, $J = 6.7$ Hz, CH₂OTBDPS), 3.77 (dd, 1 H, $J = 5.9, 2.1$ Hz, CH₂OTBDPS), 4.01 (dq, 1 H, $J = 17.7, 2.4$ Hz, H-6), 4.11 (dq, 1 H, $J = 17.6, 2.4$ Hz, H-6), 4.29 (dt, 1 H, $J = 9.2, 4.1$ Hz, H-2), 5.31 (ddt, 1 H, $J = 10.3, 4.6, 2.2$ Hz, H-4), 5.93 (dtd, 1 H, $J = 10.3, 2.4, 1.0$ Hz, H-5), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H), 7.52 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H).

3.5.34. Síntesis de (+)-(3*S*,6*S*)-6-[2-(*terc*-Butildifenilsililoxi)etil]-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **13i**.



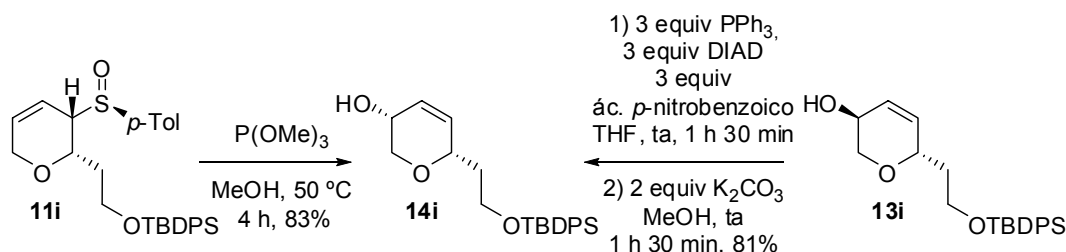
A partir del sulfóxido **10i** (6 mg, 0.016 mmol) en MeOH (0.2 mL) y P(OMe)₃ (19 μ L, 0.16 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general A (3 días) se obtuvo el alcohol **13i**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **13i** ligeramente impuro (3 mg, 0.011 mmol, 69%) como un aceite incoloro.



A partir del sulfóxido **10i** (114 mg, 0.226 mmol) y DABCO (30 mg, 0.271 mmol, 2 equiv), siguiendo el procedimiento general D (17 h) se obtuvo el alcohol **13i**. La purificación cromatográfica (0-15% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **13i** (80 mg, 0.209 mmol, 93%) como un aceite incoloro.

Datos de **13i**: R_f = 0.25 (15% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ = +35.8 (c = 1.20). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.03 (s, 9 H, ^tBu), 1.64 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, OH), 1.74 (dd ap, 2 H, J = 12.2, 6.3 Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 3.41 (dd, 1 H, J = 11.2, 6.3 Hz, H-2), 3.73 (quint, 1 H, J = 5.6 Hz, CH₂OTBDPS), 3.82 (dt, 1 H, J = 10.4, 7.0 Hz, CH₂OTBDPS), 3.95 (dd, 1 H, J = 11.3, 4.5 Hz, H-2), 4.11 (d ap, 1 H, J = 2.7 Hz, H-6), 4.31 (tm, 1 H, J = 7.5 Hz, H-3), 5.79 (ddd, 1 H, J = 11.2, 1.9, 1.0 Hz, H-4), 5.85 (dt, 1 H, J = 10.3, 2.2 Hz, H-5), 7.33-7.44 (m, 6 H, Ar-H), 7.61-7.68 (m, 4 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz), HSQC** δ 19.2 (^tBu), 26.8 (3 C, ^tBu), 36.6 (CH₂CH₂OTBDPS), 60.1 (CH₂OTBDPS), 62.9 (C-6), 68.1 (C-2), 70.4 (C-3), 127.6 (4 C), 127.7 (C-5), 129.6, 132.9, 133.7 (C-4), 133.8, 135.5 (3 C), 135.6 (2 C). **IR** (película): 3383, 3068, 3045, 2955, 2930, 2855, 1471, 1428, 1184, 1112, 1086, 823, 734, 702 cm⁻¹. **EM** (ES): 405 [M+Na]⁺ (100%), 383 [M+1]⁺. **Anal. calcd para C₂₃H₃₀O₃Si**: C, 72.21; H, 7.90. **Encontrado**: C, 72.26; H, 8.02.

3.5.35. Síntesis de (-)-(3*R*,6*S*)-6-[2-(*terc*-Butildifenilsililoxi)-etil]-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **14i**.



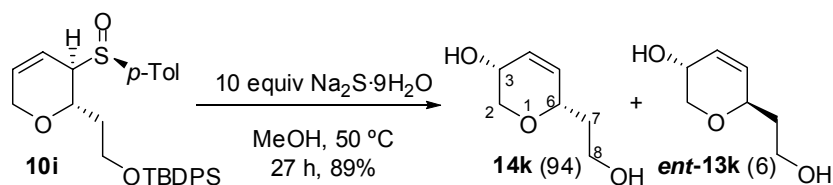
A partir del sulfóxido **11i** (19 mg, 0.038 mmol) y P(OMe)₃ (45 μ L, 0.54 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general A (4 h) se obtuvo el alcohol **14i**. La purificación cromatográfica (0-15% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **14i** (12 mg, 0.031 mmol, 83%) como un aceite incoloro.

A partir del alcohol **13i** (364 mg, 0.951 mmol), PPh₃ (748 mg, 2.85 mmol, 3 equiv), ácido *p*-nitrobenzoico (476 mg, 2.85 mmol, 3 equiv) y DIAD (0.55 mL, 2.85 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general F (1 h 30 min), se obtuvo el ester **14i'**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **14i'** impuro (640 mg, 0.951 mmol, 100%) como un aceite amarillo. A partir del ester impuro **14i'** y K₂CO₃ (263 mg, 1.90 mmol) siguiendo

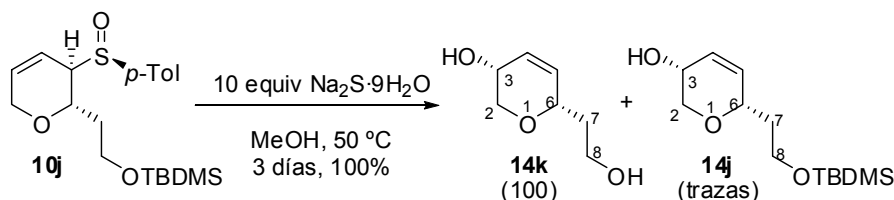
el procedimiento general F (1 h 30 min), se obtuvo el alcohol **14i**. La purificación cromatográfica (0-10% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **14i** (293 mg, 0.766 mmol, 81%) como un aceite incoloro.

Datos de **14i**: $R_f = 0.37$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]^{20}_D = -39.8$ ($c = 1.07$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.04 (s, 9 H, ^tBu), 1.70-1.86 (m, 2 H, CH₂CH₂OTBDPS), 2.33 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, OH), 3.64 (dd, 1 H, $J = 12.0, 2.2$ Hz, H-2), 3.78 (q ap, 1 H, $J = 5.4$ Hz, CH₂OTBDPS), 3.85 (m, 2 H, H-6, CH₂OTBDPS), 3.92 (dt, 1 H, $J = 12.0, 1.3$ Hz, H-2), 4.21 (td ap, 1 H, $J = 7.3, 1.7$ Hz, H-3), 5.85 (dd, 1 H, $J = 10.1, 1.3$ Hz, H-5), 5.95 (ddt, 1 H, $J = 10.0, 4.9, 1.7$ Hz, H-4), 7.33-7.44 (m, 6 H, Ar-H), 7.66 (m, 4 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.2 (^tBu), 26.8 (3 C, ^tBu), 37.9, 60.0, 62.6, 70.7, 71.4, 126.4, 127.6 (4 C), 129.6 (2 C), 133.8, 133.9, 134.5, 135.6 (4 C). IR (película): 3391, 3069, 3045, 3009, 2955, 2930, 2854, 1471, 1428, 1259, 1112, 1090, 1028, 822, 804, 758, 702 cm⁻¹. EM (ES): 405 [M+Na]⁺ (100%).

3.5.36. Síntesis de (3*R*,6*S*)-6-(2-Hidroxietil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **14k**.



A partir del sulfóxido **10i** (126 mg, 0.250 mmol), en MeOH (2.5 mL) y Na₂S·9H₂O (600 mg, 2.50 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general C (27 h), se obtuvo una mezcla 94:6 de alcoholes **14k** y **ent-13k**. La purificación cromatográfica (0-10% MeOH-CH₂Cl₂) condujo a **14k** (10 mg, 0.069 mmol, 28%), y a una mezcla 91:9 de **14k** y **ent-13k** (22 mg, 0.153 mmol, 61%) como aceites incoloros.



A partir del sulfóxido **10j** (7 mg, 0.018 mmol), en MeOH (0.2 mL) y Na₂S·9H₂O (43 mg, 0.18 mmol, 10 equiv), siguiendo el procedimiento general C (3 días), se obtuvo el alcohol **14k** con trazas de **14j**. La purificación cromatográfica (0-10% MeOH-CH₂Cl₂) condujo a **14k** (3 mg, 0.018 mmol, 100%), y a trazas de **14j** como aceites incoloros.

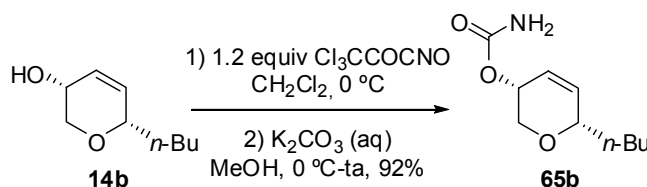
Datos de **14k**: $R_f = 0.30$ (10% MeOH-CH₂Cl₂). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.61-1.94 (m, 3 H, H-7, OH), 2.40 (sa, 1 H, OH), 3.68 (dd, 1 H, $J = 12.0, 2.2$ Hz, H-2), 3.81 (m, 2 H, H-8), 3.87 (m, 1 H, H-6), 3.99 (d, 1 H, $J = 12.0$ Hz, H-2), 4.25 (dt, 1 H, $J = 6.0, 2.0$ Hz, H-3), 5.80 (dd, 1 H, $J = 10.3, 0.7$ Hz, H-5), 6.04 (dd, 1 H, $J = 10.3, 5.4$ Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 36.6, 60.2, 62.1, 70.8, 73.9, 126.8, 133.3. IR (película): 3369, 2949, 2928, 2890, 1423, 1271, 1182, 1055, 965, 819, 754 cm⁻¹. EM (ES): 167 [M+Na]⁺ (100%), 145 [M+1]⁺.

3.5.37. Procedimiento general para la síntesis de carbamatos.

Método G^{125b}: A una disolución fría (0 °C) de alcohol en CH₂Cl₂ anhidro (1.5 mL/mmol de alcohol) bajo argón se añadió gota a gota 1.2 equiv de isocianato de tricloroacetilo. La reacción se agitó a 0 °C hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en MeOH (2 mL/mmol alcohol) se enfrió a 0 °C, y se añadieron 3 equiv de disolución 1 M de K₂CO. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF) y se evaporó el disolvente. El residuo acuoso se diluyó con CH₂Cl₂ y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la combinación adecuada de eluyentes.

Método H^{125h}: A una disolución de alcohol en acetonitrilo (5 mL/mmol de alcohol) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionaron 3 equiv de *N,N'*-carbonildiimidazol y se agitó hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se adicionaron 4 equiv de imidazol y 5 equiv de clorhidrato de hidroxilamina, agitando hasta observar la desaparición del intermedio (CCF). Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en disolución saturada de NH₄Cl (3 mL/mmol), H₂O (3 mL/mmol) y CH₂Cl₂ y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la combinación adecuada de eluyentes.

3.5.38. Síntesis de (–)-Carbamato de (3*R*,6*S*)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **65b**.



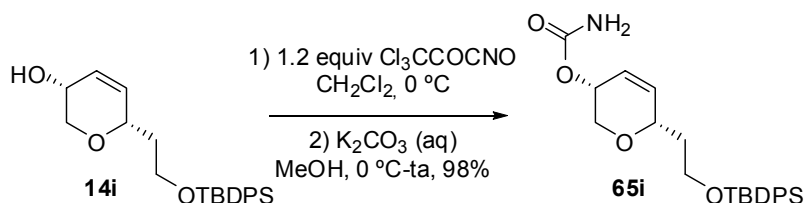
A partir del alcohol **14b** (23 mg, 0.147 mmol), isocianato de tricloroacetilo (22 µL, 0.176 mmol, 1.2 equiv), y K₂CO₃ (aq) (0.22 mL, 0.441 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general G (7 h), se obtuvo el carbamato **65b**. La purificación cromatográfica (50-80% Et₂O-hexano) condujo a **65b** (27 mg, 0.136 mmol, 92%) como un sólido blanco.

Datos de **65b**: *R*_f = 0.24 (80% Et₂O-hexano). *pf*: 88-90 °C. [*α*]_D²⁰ = –130.8 (*c* = 0.74). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, Me), 1.23-1.65 (m, 6 H, 3 CH₂), 3.72 (dd, 1 H, *J* = 12.9, 2.7 Hz, H-2), 3.94 (t ap, 1 H, *J* = 6.1 Hz, H-6), 4.07 (dd, 1 H, *J* = 12.9, 1.0 Hz, H-2), 4.74 (sa, 2 H, NH₂), 4.90 (dt, 1 H, *J* = 3.8, 2.8 Hz, H-5), 5.88-5.98 (m, 2 H, H-4, H-5). ¹³C RMN (75

¹²⁵ (b) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Cowley, A.; Keenan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12934-12935.

MHz), δ 14.0 (Me), 22.6, 27.4, 34.7, 65.4 (C-3), 68.2 (C-2), 74.1 (C-6), 122.2 (C-5), 136.6 (C-4), 156.4 (C=O). **IR** (CHCl₃): 3420, 3326, 3268, 2949, 2927, 2855, 1681, 1598, 1400, 1309, 1096, 1071, 1035 cm⁻¹. **EM** (ES): 222 [M+Na]⁺ (100%). **Anal. calcd para** C₁₀H₁₇NO₃: C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03. **Encontrado**: C, 60.32; H, 8.64; N, 6.95.

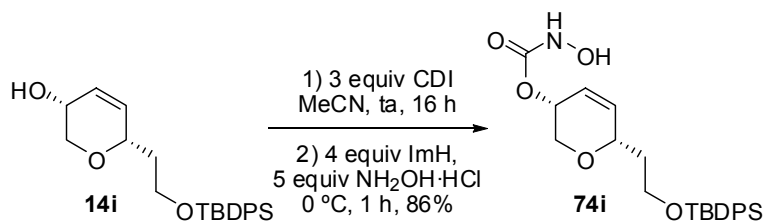
3.5.39. Síntesis de (–)-Carbamato de (3*R*,6*S*)-6-[2-(*terc*-butildifenilsililoxi)etil]-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **65i**.



A partir del alcohol **14i** (25mg, 0.065 mmol), isocianato de tricloroacetilo (10 μ L, 0.078 mmol, 1.2 equiv) y K₂CO₃ (aq) (0.1 mL, 0.195 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general G (5 h 30 min), se obtuvo el carbamato **65i**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **65i** (27 mg, 0.063 mmol, 98%) como un sólido blanco.

Datos de **65i**: R_f = 0.32 (20% EtOAc-CH₂Cl₂). **pf**: 103-105 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = -64.3 (c = 1.02). **¹H RMN (300 MHz)**, **COSY** δ 1.03 (s, 9 H, ^{*t*}Bu), 1.80 (q, 2 H, J = 5.4 Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 3.70 (dd, 1 H, J = 13.1, 2.5 Hz, H-2), 3.78 (dd ap, 1 H, J = 10.3, 5.3 Hz, CH₂OTBDPS), 3.87 (dt, 1 H, J = 10.5, 6.7 Hz, CH₂OTBDPS), 4.03 (d, 1 H, J = 13.0 Hz, H-2), 4.22 (m, 1 H, H-6), 4.64 (sa, 2 H, NH₂), 4.91 (m, 1 H, H-3), 5.91 (dm, 1 H, J = 10.4 Hz, H-4), 5.99 (d, 1 H, J = 10.4 Hz, H-5), 7.33-7.43 (m, 6 H, Ar-H), 7.64 (m, 4 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 19.2 (^{*t*}Bu), 26.8 (3 C, ^{*t*}Bu), 37.7, 59.9, 65.3, 68.1, 70.9, 122.2, 127.6 (3 C), 129.6, 133.7, 133.8, 135.5 (3 C), 135.6 (3 C), 136.7, 156.3 (C=O). **IR** (KBr): 3463, 3385, 3350, 3069, 2955, 2931, 2857, 1716, 1590, 1428, 1387, 1308, 1112, 1036, 823, 757, 702 cm⁻¹. **EM** (ES): 448 [M+Na]⁺ (100%). **Anal. calcd para** C₂₄H₃₁SiNO₄: C, 67.73; H, 7.34; N, 3.29. **Encontrado**: C, 67.81; H, 7.18, N, 3.41.

3.5.40. Síntesis de (–)-Hidroxycarbamato de (3*R*,6*S*)-6-(2-(*terc*-butildifenilsililoxi)etil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **74i**.

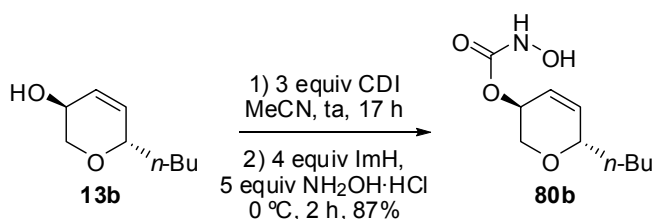


¹²⁵ (h) Donohoe, T. J.; Chughtai, M. J.; Klauber, D. J.; Griffin, D.; Campbell, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2514-2515.

A partir del alcohol **14i** (56 mg, 0.146 mmol), *N,N'*-carbonildiimidazol (71 mg, 0.438 mmol, 3 equiv), imidazol (40 mg, 0.584 mmol, 4 equiv) y clorhidrato de hidroxilamina (51 mg, 0.73 mmol, 5 equiv), siguiendo el procedimiento general H (17 h), se obtuvo el hidroxycarbamato **74i**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **74i** (55 mg, 0.125 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

Datos de **74i**: $R_f = 0.18$ (15% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -47.9$ ($c = 0.39$). **¹H RMN (300 MHz), COSY** δ 1.03 (s, 9 H, ^tBu), 1.76 (m, 3 H, CH₂CH₂OTBDPS, OH), 3.70 (dd, 1 H, $J = 13.0, 2.3$ Hz, H-2), 3.76 (dd, 1 H, $J = 10.4, 5.2$ Hz, CH₂OTBDPS), 3.85 (dt, 1 H, $J = 10.3, 6.7$ Hz, CH₂OTBDPS), 4.03 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz, H-2), 4.23 (m, 1 H, H-6), 4.97 (m, 1 H, H-3), 5.89 (dd, 1 H, $J = 10.2, 4.7$ Hz, H-4), 6.00 (d, 1 H, $J = 10.4$ Hz, H-5), 6.79 (sa 1 H, NH), 7.30-7.43 (m, 6 H, Ar-H), 7.64 (m, 4 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 19.2 (^tBu), 26.8 (3 C, ^tBu), 37.6, 59.8, 66.5, 67.8, 71.0, 121.6, 127.6 (4 C), 129.6 (2 C), 133.7, 133.8, 135.6 (4 C), 137.2, 158.7 (C=O). **IR** (película): 3306, 3069, 3045, 2955, 2931, 2854, 1723, 1471, 1428, 1262, 1112, 1028, 822, 801, 739, 702 cm⁻¹. **EM** (ES): 464 [M+Na]⁺ (100%). **Anal. calcd para** C₂₄H₃₁SiNO₅: C, 65.28; H, 7.08; N, 3.17. **Encontrado**: C, 65.44; H, 7.18; N, 3.31.

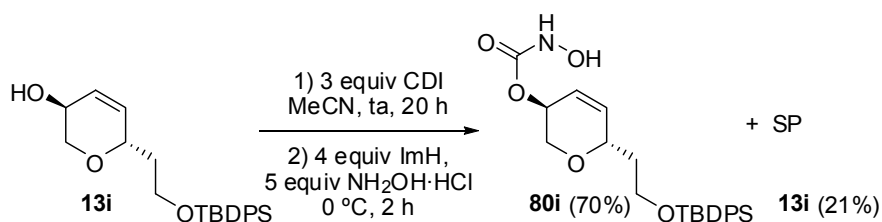
3.5.41. Síntesis de (+)-Hidroxycarbamato de (3*S*,6*S*)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **80b**.



A partir del alcohol **13b** (26 mg, 0.166 mmol), *N,N'*-carbonildiimidazol (81 mg, 0.498 mmol, 3 equiv), imidazol (45 mg, 0.664 mmol, 4 equiv) y clorhidrato de hidroxilamina (58 mg, 0.83 mmol, 5 equiv), siguiendo el procedimiento general H (19 h), se obtuvo el hidroxycarbamato **80b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **80b** (31 mg, 0.144 mmol, 87%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (2 mg, 0.013 mmol, 8%).

Datos de **80b**: $R_f = 0.15$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +90.6$ ($c = 0.68$). **¹H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me), 1.23-1.65 (m, 7 H, OH, 3 CH₂), 3.57 (dd, 1 H, $J = 11.7, 6.1$ Hz, H-2), 4.07 (dd, 1 H, $J = 11.9, 4.4$ Hz, H-2), 4.09 (m, 1 H, H-6), 5.17 (m, 1 H, H-3), 5.82 (dt, 1 H, $J = 10.5, 2.7$ Hz, H-4), 5.92 (ddd, 1 H, $J = 10.3, 2.1, 1.1$ Hz, H-5), 7.29 (sa, 1 H, NH). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 14.0 (Me), 22.6 (CH₂), 27.4 (CH₂), 33.2 (CH₂), 64.6, 66.7, 73.5, 123.1, 135.1, 158.6 (C=O). **IR** (película): 3292, 3015, 2956, 2933, 2862, 1723, 1466, 1379, 1264, 1116, 1050, 759 cm⁻¹. **EM** (ES): 238 [M+Na]⁺ (100%).

3.5.42. Síntesis de (+)-Hidroxycarbamato de (3*S*,6*S*)-6-(2-(*tert*-butildifenilsililo)etil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **80i**.



A partir del alcohol **13i** (62 mg, 0.162 mmol), *N,N'*-carbonildiimidazol (79 mg, 0.486 mmol, 3 equiv), imidazol (44 mg, 0.648 mmol, 4 equiv) y clorhidrato de hidroxilamina (56 mg, 0.81 mmol, 5 equiv), siguiendo el procedimiento general H (22 h), se obtuvo el hidroxycarbamato **80i**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **80i** (50 mg, 0.113 mmol, 70%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (13 mg, 0.034 mmol, 21%).

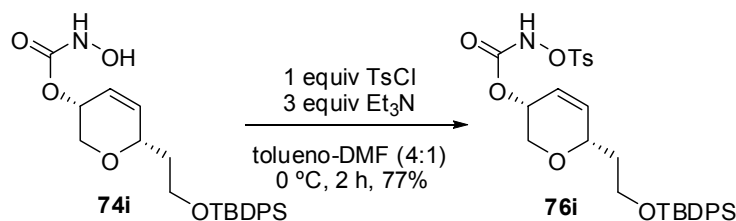
Datos de **80i**: R_f = 0.30 (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ = +51.3 (c = 1.10). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.02 (s, 9 H, ^{*t*}Bu), 1.74 (q ap, 2 H, J = 5.9 Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 3.56 (dd, 1 H, J = 11.8, 5.7 Hz, H-2), 3.68-3.85 (m, 2 H, CH₂OTBDPS), 3.99 (dd, 1 H, J = 11.9, 4.4 Hz, H-2), 4.38 (dq, 1 H, J = 4.6, 1.9 Hz, H-6), 5.13 (m, 1 H, H-3), 5.82 (dt, 1 H, J = 10.3, 2.8 Hz, H-4), 5.94 (dt, 1 H, J = 10.5, 1.2 Hz, H-5), 6.26 (sa, 1 H, OH), 7.20 (s, 1 H, NH), 7.33-7.41 (m, 6 H, Ar-H), 7.62-7.66 (m, 4 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 19.2 (^{*t*}Bu), 26.8 (3 C, ^{*t*}Bu), 36.2 (C-7), 60.0 (C-8), 64.4 (C-2), 66.6 (C-3), 70.3 (C-6), 122.9 (C-4), 127.7 (4 C-Ar), 129.6 (2 C-Ar), 133.6 (2 C-Ar), 133.8 (C), 135.3 (C-5), 135.5 (3 C-Ar), 158.6 (C=O). **IR** (película): 3293, 2929, 2857, 1724, 1462, 1428, 1263, 1112, 823, 702 cm⁻¹. **EM** (ES): 464 [M+Na]⁺, 405 [M-CONHOH+Na]⁺ (100%). **Anal. calcd para** C₂₄H₃₁SiNO₅: C, 65.28; H, 7.08; N, 3.17. **Encontrado**: C, 65.17; H, 6.98, N, 3.05.

3.5.43. Procedimiento general para la sulfonilación de hidroxycarbamatos.^{125h}

A una disolución fría (0 °C) del sustrato en tolueno:DMF (4:1, 5 mL/mmol), se adicionaron 3 equiv de Et₃N y 1 equiv de cloruro de sulfonilo. La reacción se agitó a 0 °C, hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF), se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (3 mL/mmol) y H₂O (3 mL/mmol), y se diluyó con Et₂O. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 4 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la combinación adecuada de eluyentes.

¹²⁵ (h) Donohoe, T. J.; Chughtai, M. J.; Klauber, D. J.; Griffin, D.; Campbell, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2514-2515.

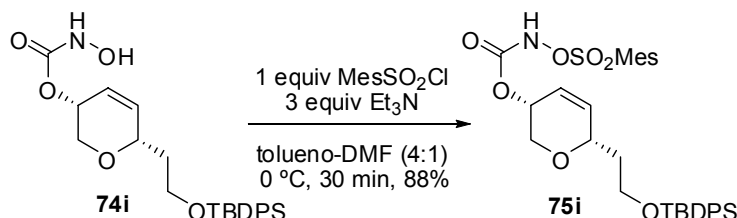
3.5.44. Síntesis de (–)-*p*-Tolilsulfoniloxicarbamato de (3*R*,6*S*)-6-(2-(*tert*-butildifenilsililo)etil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **76i**.



A partir del hidroxycarbamato **74i** (34 mg, 0.077 mmol), cloruro de tosilo (15 mg, 0.077 mmol) y Et₃N (32 μ L, 0.231 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h) se obtuvo **76i**. La purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) condujo a **76i** (35 mg, 0.059 mmol, 77%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (7 mg, 0.015 mmol, 19%).

Datos de **76i**: R_f = 0.11 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -51.0 (c = 1.03). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.03 (s, 9 H, ^{*t*}Bu), 1.77 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 2.42 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.59 (dd, 1 H, J = 13.1, 2.5 Hz, H-2), 3.72-3.86 (m, 3 H, CH_2OTBDPS , H-2), 4.18 (m, 1 H, H-6), 4.82 (m, 1 H, H-3), 5.72 (dd ap, 1 H, J = 10.3, 5.0 Hz, H-4), 5.97 (d, 1 H, J = 10.2 Hz, H-5), 7.30-7.43 (m, 8 H, Ar-H), 7.62-7.66 (m, 4 H, Ar-H), 7.85 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.97 (d, 1 H, J = 2.1 Hz, NH).. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.2 (^{*t*}Bu), 21.8, 26.8 (3 C, ^{*t*}Bu), 37.5, 59.8, 67.2, 67.6, 70.8, 120.9, 127.6 (4 C), 129.5 (3 C), 129.6, 129.7 (3 C), 133.7, 133.8, 135.5 (4 C), 137.7, 146.0, 155.0 (C=O). IR (película): 3294, 3068, 3045, 2955, 2931, 2857, 1770, 1597, 1428, 1389, 1239, 1193, 1180, 1111, 1089, 814, 754, 703 cm^{-1} . EM (ES): 618 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.5.45. Síntesis de (–)-Mesitilsulfoniloxicarbamato de (3*R*,6*S*)-6-(2-(*tert*-butildifenilsililo)etil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **75i**.

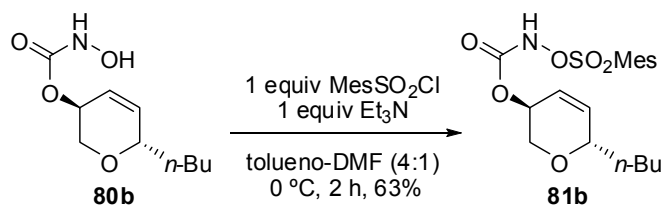


A partir del hidroxycarbamato **74i** (94 mg, 0.213 mmol), cloruro de mesitilsulfonilo (47 mg, 0.213 mmol) y Et₃N (89 μ L, 0.639 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general (30 min) se obtuvo **75i**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **75i** (117 mg, 0.188 mmol, 88%) como un aceite incoloro.

Datos de **75i**: R_f = 0.23 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -41.9 (c = 0.98). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.03 (s, 9 H, ^{*t*}Bu), 1.77 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 2.28 (s, 3 H, CH₃ Mes), 2.64 (s, 6 H, 2 CH₃ Mes), 3.59 (dd, 1 H, J = 13.2, 2.7 Hz, H-2), 3.72-3.89 (m, 3 H, CH_2OTBDPS , H-2), 4.18 (m, 1 H, H-6), 4.81 (d, 1 H, J = 2.2 Hz, H-3), 5.71 (dd, 1 H, J = 10.2, 5.0 Hz, H-4), 5.98 (d, 1 H, J = 10.3 Hz, H-5), 6.94 (s, 2 H, Ar-H), 7.33-7.41 (m, 6 H, Ar-H), 7.64 (m, 4 H, Ar-H), 7.83 (d, 1 H, J = 3.7 Hz, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.2 (^{*t*}Bu), 21.1 (CH₃), 22.9 (2 CH₃), 26.8 (3 C,

¹Bu), 37.5, 59.8, 67.2, 67.6, 70.8, 120.9, 127.6 (5 C), 128.2, 129.6 (2 C), 131.7, 133.6, 133.7, 135.5 (5 C), 137.7, 142.0, 144.4, 155.1 (C=O). IR (película): 3220, 3065, 3047, 2931, 2884, 2857, 1769, 1603, 1472, 1428, 1373, 1232, 1193, 1180, 1111, 1028, 824, 740, 704 cm⁻¹. EM (ES): 646 [M+Na]⁺ (100%).

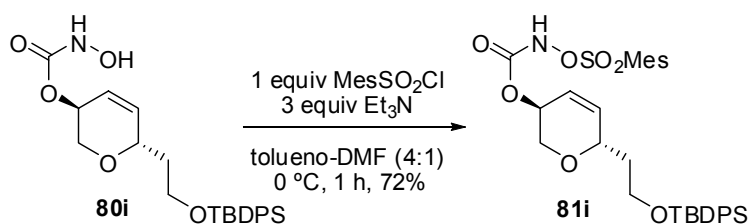
3.5.46. Síntesis de (+)-Mesitilsulfoniloxycarbamato de (3S,6S)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **81b**.



A partir del hidroxycarbamato **80b** (24 mg, 0.112 mmol), cloruro de mesitilsulfonilo (24 mg, 0.112 mmol) y Et₃N (16 µL, 0.112 mmol, 1 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h) se obtuvo **81b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **81b** (28 mg, 0.070 mmol, 63%) como un sólido blanco que se recrystalizó en EtOAc-hexano.

Datos de **81b**: *R*_f = 0.34 (20% EtOAc-hexano). *pf*: 86-88 °C. [α]_D²⁰ = +52.1 (*c* = 1.47). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, Me), 1.28-1.52 (m, 6 H, 3 CH₂), 2.30 (s, 3 H, CH₃), 2.64 (s, 6 H, 2 CH₃), 3.30 (dd, 1 H, *J* = 11.5, 6.6 Hz, H-2), 3.92 (dd, 1 H, *J* = 11.5, 4.9 Hz, H-2), 4.05 (ddd, 1 H, *J* = 7.5, 4.7, 2.7 Hz, H-6), 5.02 (ddd, 1 H, *J* = 4.9, 3.2, 1.5 Hz, H-3), 5.59 (dt, 1 H, *J* = 10.3, 2.7 Hz, H-4), 5.85 (dt, 1 H, *J* = 10.3, 1.7 Hz, H-5), 6.96 (s, 2 H, Ar-H), 7.96 (sa, 1 H, NH). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH₃-Bu), 21.2 (CH₃), 22.5, 23.0 (2 CH₃), 27.3, 33.5, 64.3, 67.6, 73.5, 122.6, 128.3, 131.7 (3 C), 135.2, 142.0, 144.5, 155.0 (C=O). IR (CHCl₃): 3436, 3150, 2942, 1757, 1373, 1245, 1194, 1180, 1075, 1053, 758 cm⁻¹. EM (ES): 420 [M+Na]⁺ (100%). Anal. calcd para C₁₉H₂₇NO₆S: C, 57.41; H, 6.85; N, 3.52; S, 8.07. Encontrado: C, 57.27; H, 7.05; N, 3.44; S, 7.93.

3.5.47. Síntesis de (+)-Mesitilsulfoniloxycarbamato de (3S,6S)-6-(2-(*tert*-butildifenilsililo)etil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **81i**.



A partir del hidroxycarbamato **80i** (108 mg, 0.245 mmol), cloruro de mesitilsulfonilo (53 mg, 0.245 mmol) y Et₃N (0.1 mL, 0.735 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo **81i**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **81i** (110 mg, 0.176 mmol, 72%) como un aceite incoloro.

Datos de **81i**: $R_f = 0.33$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +39.3$ ($c = 0.90$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 1.03 (s, 9 H, ^tBu), 1.71 (q ap, 2 H, $J = 6.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 2.29 (s, 3 H, CH_3 Mes), 2.65 (s, 6 H, 2 CH_3 Mes), 3.30 (dd, 1 H, $J = 11.7, 6.4$ Hz, H-2), 3.74 (m, 2 H, CH_2OTBDPS , H-8), 3.86 (dd, 1 H, $J = 11.6, 4.8$ Hz, H-2), 4.31 (qd, 1 H, $J = 4.4, 2.2$ Hz, H-6), 4.99 (m, 1 H, H-3), 5.60 (dt, 1 H, $J = 10.3, 2.8$ Hz, H-4), 5.89 (dm, 1 H, $J = 9.8$ Hz, H-5), 6.96 (s, 2 H, Ar-H), 7.33-7.40 (m, 6 H, Ar-H), 7.62-7.66 (m, 4 H, Ar-H), 7.84 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz), HSQC δ 19.2 (^tBu), 21.1 (CH_3), 23.0 (2 CH_3), 26.8 (3 C ^tBu), 36.4 (C-7), 59.9 (C-8), 64.1 (C-2), 67.5 (C-3), 70.3 (C-6), 122.4 (C-4), 127.6 (4 C-Ar), 129.6 (2 C-Ar), 131.7 (2 C-Ar), 133.6, 133.7, 135.3 (C-5), 135.5 (5 C-Ar), 142.0 (2 C), 144.5, 155.1 (C=O). IR (película): 3315, 2926, 2855, 1771, 1428, 1374, 1112, 703 cm^{-1} . EM (ES): 646 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{SSi}$: C, 63.54; H, 6.62; N, 2.25; S, 5.14. Encontrado: C, 63.46; H, 6.74; N, 2.05; S, 4.98.

3.5.48. Procedimiento general para la reacción de aminohidroxilación de carbamatos alílicos

Método I:^{125b} A una disolución de carbamato (1 equiv) en *n*-PrOH (12 mL/mmol) se adicionó una disolución acuosa recientemente preparada de NaOH (todo excepto unas gotas) (0.08 M, 0.9 equiv). La disolución se agitó 5 minutos, se adicionó hipoclorito de *terc*-butilo (1 equiv) y se agitó otros 5 minutos. Se adicionó $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5 mol %) de una vez, se agitó la mezcla 5 minutos antes de la adición final de una disolución de osmiato potásico (4 mol%) en los restos de disolución de NaOH preparada previamente. La reacción se siguió por CCF hasta observar la desaparición del sustrato de partida añadiendo cuando fue necesario 4 mol % adicional de osmiato potásico. La reacción se hidrolizó con disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (8 mL/mmol) y se agitó 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, y se concentraron a presión reducida.

Síntesis de $^t\text{BuOCl}$:¹⁴¹ Un matraz provisto de agitador se cargó con lejía comercial (60 mL, 3.5%, 28.2 mmol, 1.0 equiv) y se enfrió por debajo de 10 °C. Se protegió de la luz y se añadió una disolución de $^t\text{BuOH}$ (2.7 mL, 28.2 mmol, 1.0 equiv) y AcOH (1.8 mL, 31.0 mmol, 1.1 equiv) y se agitó durante 3 minutos. Se separaron las fases y se descartó la fase inferior acuosa. La fase orgánica se lavó con una disolución al 10% de Na_2CO_3 (0.2 mL/mmol) y con H_2O (0.2 mL/mmol), se secó sobre CaCl_2 y se filtró, obteniendo $^t\text{BuOCl}$ (530 mg, 4.9 mmol, 17%) como un líquido amarillo que se utilizó sin purificación.

Método J:^{125h} A una disolución de *N*-sulfoniloxi carbamato (1 equiv) en *n*-PrOH (20 mL/mmol) se adicionó H_2O (12 mL/mmol) (todo excepto 1 mL) y $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.05 equiv). Tras

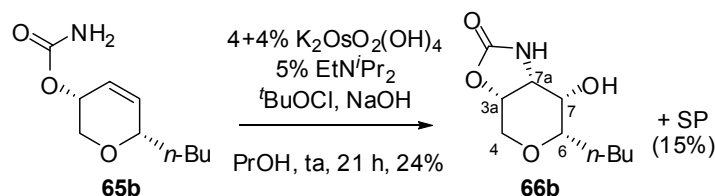
¹²⁵ (b) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Cowley, A.; Keenan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12934-12935.

¹⁴¹ Mintz, M. J.; Walling, C. *Org. Synth. Coll. Vol.* **5**, 184-187.

¹²⁵ (h) Donohoe, T. J.; Chughtai, M. J.; Klauber, D. J.; Griffin, D.; Campbell, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2514-2515.

agitar durante 5 minutos, se adicionó lentamente una disolución de $K_2OsO_2(OH)_4$ (0.06 equiv) en H_2O (1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con $Na_2S_2O_4$ sólido (1 g/mmol), se agitó durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la combinación adecuada de eluyentes.

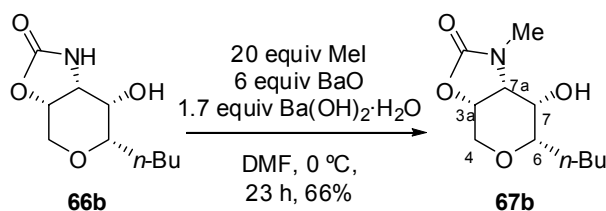
3.5.49. Síntesis de (+)-(3a*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-*n*-Butil-7-hidroxitetrahidro-1*H*-pirano[4,3-*d*]oxazol-2(6*H*)-ona, **66b**.



A partir del carbamato **65b** (27 mg, 0.136 mmol), NaOH (1.5 mL, 0.08 M, 0.122 mmol, 0.9 equiv), $tBuOCl$ (15 mg, 0.136 mmol, 1 equiv), iPr_2NEt (5 μ L, 0.007 mmol, 0.05 equiv) y $K_2OsO_2(OH)_4$ (4 mg, 0.01 mmol, 0.08 equiv) siguiendo el procedimiento general I (21 h) se obtuvo **66b**. La purificación cromatográfica (30-80% Et_2O -hexano) condujo a **66b** (7 mg, 0.033 mmol, 24%) como un sólido blanco, junto con sustrato de partida (4 mg, 0.02 mmol, 15%).

Datos de **66b**: R_f = 0.10 (80% Et_2O -hexano). pf : 135-137 $^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20}$ = +25.0 (c = 0.27). 1H RMN (400 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, Me), 1.26-1.52 (m, 6 H, 2 CH_2 , H-Bu, OH), 1.89 (m, 1 H, H-Bu), 3.16 (ddd, 1 H, J = 10.4, 8.0, 2.4 Hz, H-6), 3.58 (dd, 1 H, J = 10.0, 8.5 Hz, H-7), 3.72 (dd, 1 H, J = 14.3, 2.5 Hz, H-4), 3.78 (dd, 1 H, J = 8.5, 6.3 Hz, H-7a), 4.38 (d, 1 H, J = 14.2 Hz, H-4), 4.53 (dd, 1 H, J = 6.3, 2.2 Hz, H-3a), 5.53 (sa, 1 H, NH). ^{13}C RMN (75 MHz), HSQC δ 14.0 (Me-Bu), 22.5 (CH_2), 26.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 59.2 (C-7a), 62.7 (C-7), 66.5 (C-4), 75.4 (C-3a), 78.3 (C-6), 158.3 (C=O). IR (KBr): 3425, 3290, 2960, 2920, 2855, 1766, 1718, 1262, 1205, 1097, 1017, 803 cm^{-1} . EM (ES): 256 $[M+Na+H_2O]^+$ (100%), 234 $[M+1+H_2O]^+$, 187 $[M-CO]^+$.

3.5.50. Síntesis de (+)-(3a*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-*n*-Butil-7-hidroxi-1-metilhexahidro-piran[4,3-*d*]oxazol-2-ona, **67b**.

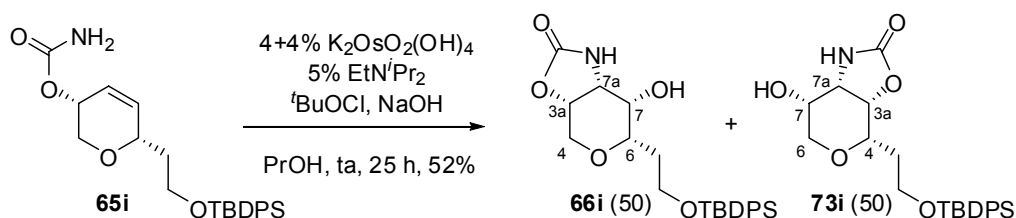


A una disolución fría (0 $^{\circ}C$) de **66b** (7 mg, 0.033 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL, 15 mL/mmol) se adicionaron Mel (20 equiv, 41 μ L, 0.66 mmol), BaO (6 equiv, 34 mg, 0.198 mmol) y $Ba(OH)_2 \cdot H_2O$ (1.7 equiv, 18 mg, 0.056 mmol). La mezcla se agitó en la oscuridad a 0 $^{\circ}C$ y tras 5 h se realizó otra adición de $Ba(OH)_2$ (0.5 equiv, 5 mg, 0.015 mmol), agitando hasta que no se observó más evolución (23 h). La reacción se hidrolizó con EtOH (100 mL/mmol) y se filtró por

un dedo de gel de sílice. Se evaporó el disolvente y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (80-100% Et₂O-hexano) para obtener **67b** (5 mg, 0.022 mmol, 66%) como un sólido blanco.

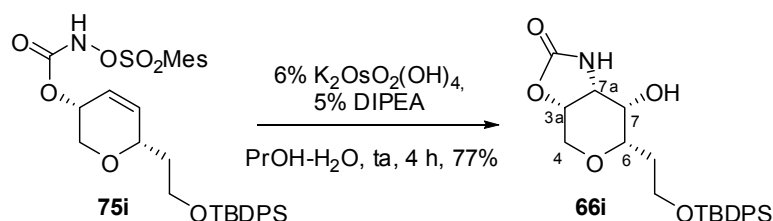
Datos de **67b**: R_f = 0.22 (50% EtOAc-hexano). pf : 69-71 °C. $[\alpha]^{20}_D = +39.7$ (c = 0.31). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, Me), 1.21-1.51 (m, 6 H), 1.90 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H, NMe), 3.14 (ddd, 1 H, J = 10.3, 7.9, 2.4 Hz, H-6), 3.61 (dd, 1 H, J = 10.0, 7.7 Hz, H-7), 3.70 (dd, 1 H, J = 14.1, 2.4 Hz, H-4), 3.79 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, H-7a), 4.34 (d, 1 H, J = 13.9 Hz, H-4), 4.40 (dd, 1 H, J = 7.3, 2.2 Hz, H-3a). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 13.9 (Me), 22.5 (CH₂), 26.9 (CH₂), 30.7 (Me-N), 31.5 (CH₂), 61.0 (C-7a), 63.1 (C-7), 66.7 (C-4), 72.9 (C-3a), 78.9 (C-6), 157.5 (C=O). **IR** (KBr): 3436, 2957, 2925, 2859, 1769, 1746, 1436, 1403, 1237, 1211, 1125, 1027, 994, 859, 765 cm⁻¹. **EM** (ES): 270 [M+Na+H₂O]⁺, 248 [M+1+H₂O]⁺.

3.5.51. Síntesis de (-)-(3a*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(2-(*terc*-Butildifenilsililoxi)etil)-7-hidroxitetrahidro-1*H*-pirano[4,3-*d*]oxazol-2(6*H*)-ona, **66i**.



A partir del carbamato **65i** (30 mg, 0.070 mmol), NaOH (0.8 mL, 0.08 M, 0.063 mmol, 0.9 equiv), *t*BuOCl (8 mg, 0.070 mmol, 1 equiv), *i*Pr₂NEt (5 μ L, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y K₂OsO₂(OH)₄ (2 mg, 0.006 mmol, 0.08 equiv) siguiendo el procedimiento general I (25 h), se obtuvo **66i**. La purificación cromatográfica (0-50% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **66i** (8 mg, 0.018 mmol, 26%) como un aceite incoloro y a **73i** (8 mg, 0.018 mmol, 26%) como un sólido blanco, junto con sustrato de partida (14 mg, 0.033 mmol, 48%).

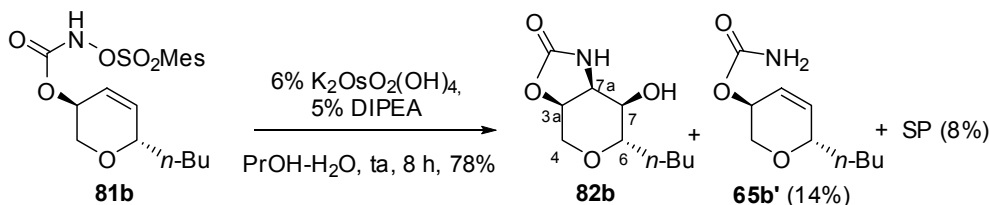
Datos de (+)-(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-4-(2-(*terc*-Butildifenilsililoxi)etil)-7-hidroxitetrahidro-1*H*-pirano[4,3-*d*]oxazol-2(6*H*)-ona, **73i**: R_f = 0.10 (50% EtOAc-CH₂Cl₂). pf : 155-157 °C. $[\alpha]^{20}_D = +27.7$ (c = 0.61). **¹H RMN (300 MHz), COSY** δ 1.03 (s, 9 H, ^{*t*}Bu), 1.90 (ddt, 1 H, J = 13.7, 9.1, 4.7 Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 2.01 (ddd, 1 H, J = 13.1, 9.2, 4.5 Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 2.79 (d, 1 H, J = 9.3 Hz, OH), 3.36 (d, 1 H, J = 12.5 Hz, H-6), 3.63-3.85 (m, 4 H, H-7, H-4, H-7a, CH₂OTBDPS), 3.89 (dd, 1 H, J = 10.4, 4.3 Hz, CH₂OTBDPS), 3.99 (dd, 1 H, J = 12.2, 2.4 Hz, H-6), 4.30 (dd, 1 H, J = 6.0, 2.1 Hz, H-3a), 5.77 (sa, 1 H, NH), 7.24-7.44 (m, 6 H, Ar-H), 7.61-7.65 (m, 4 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 19.2 (^{*t*}Bu), 26.9 (3 C, ^{*t*}Bu), 33.9, 53.8, 59.5, 64.8, 68.8, 72.6, 75.7, 127.7 (4 C), 129.7 (2 C), 133.6, 135.5 (4 C), 161.1 (C=O). **IR** (CHCl₃): 3367, 2955, 2925, 2854, 1717, 1646, 1447, 1428, 1248, 1093, 834 cm⁻¹. **EM** (ES): 464 [M+Na]⁺ (100%).



A partir del carbamato **75i** (110 mg, 0.176 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5 μL , 0.009 mmol, 0.05 equiv) y $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (4 mg, 0.011 mmol, 0.06 equiv) siguiendo el procedimiento general J (4 h), se obtuvo **66i**. La purificación cromatográfica (0-50% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **66i** (60 mg, 0.136 mmol, 77%) como un aceite incoloro.

Datos de **66i**: $R_f = 0.21$ (50% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} = -8.7$ ($c = 0.85$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 1.02 (s, 9 H, $t\text{Bu}$), 1.73 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 1.91 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 3.22 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, OH), 3.45 (dd, 1 H, $J = 8.6, 4.4$ Hz, H-6), 3.55-3.66 (m, 3 H, H-4, H-7, H-7a), 3.72, (q, 1 H, $J = 5.0$ Hz, CH_2OTBDPS), 3.80 (m, 1 H, CH_2OTBDPS), 4.27 (d, 1 H, $J = 14.3$ Hz, H-4), 4.39 (dd, 1 H, $J = 6.1, 2.3$ Hz, H-3a), 6.30 (sa, 1 H, NH), 7.32-7.42 (m, 6 H, Ar-H), 7.59-7.63 (m, 4 H, Ar-H). NOESY-2D $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}/\text{OH}$. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz), HSQC, DEPT δ 19.2 ($t\text{Bu}$), 26.9 (3 C, $t\text{Bu}$), 34.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 54.2 (C-7), 59.7 (CH_2OTBDPS), 66.6 (C-4), 66.9 (C-7a), 73.5 (C-3a, C-6), 127.7 (4 C), 129.7 (2 C), 133.6, 135.5 (5 C), 161.7 (C-2). IR (CHCl_3): 3414, 3068, 3045, 2955, 2930, 2857, 1749, 1630, 1428, 1390, 1213, 1112, 1089, 1014, 953, 824, 703 cm^{-1} . EM (ES): 464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 65.28; H, 7.08; N, 3.17. Encontrado: C, 65.42; H, 7.24; N, 3.05.

3.5.52. Síntesis de (–)-(3a*S*,6*S*,7*R*,7a*S*)-6-*n*-Butil-7-hidroxitetrahidro-1*H*-pirano[4,3-*d*]oxazol-2(6*H*)-ona, **82b**.

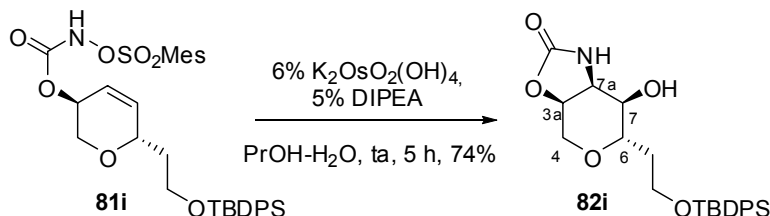


A partir del carbamato **81b** (26 mg, 0.065 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5 μL , 0.003 mmol, 0.05 equiv) y $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (2 mg, 0.004 mmol, 0.06 equiv) siguiendo el procedimiento general J (8 h), se obtuvo **82b**. La purificación cromatográfica (0-50% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **82b** (11 mg, 0.051 mmol, 78%) como un sólido blanco junto con **65b'** (2 mg, 0.010 mmol, 14%) y sustrato de partida (2 mg, 0.005 mmol, 8%).

Datos de **82b**: $R_f = 0.13$ (50% EtOAc- CH_2Cl_2). pf : 76-78 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -23.1$ ($c = 1.03$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me), 1.23-1.55 (m, 6 H), 1.65-1.76 (m, 1 H), 3.43 (td, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz, H-6), 3.48 (dd, 1 H, $J = 12.4, 8.0$ Hz, H-4), 3.57 (dd, 1 H, $J = 8.8, 4.3$ Hz, H-7), 4.02 (dd, 1 H, $J = 12.4, 6.1$ Hz, H-4), 4.27 (dd, 1 H, $J = 7.3, 4.3$ Hz, H-7a), 4.68 (q, 1 H, $J = 7.0$ Hz, H-3a), 6.08 (sa, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0 (Me), 22.6, 27.4,

31.1, 54.7, 65.0, 68.7, 72.5, 76.0, 159.8 (C=O). **IR** (KBr): 3326, 2957, 2926, 2861, 1745, 1400, 1239, 1102, 1062, 944, 759 cm^{-1} . **EM** (ES): 216 $[\text{M}+1]^+$, 187 $[\text{M}-\text{CO}]^+$.

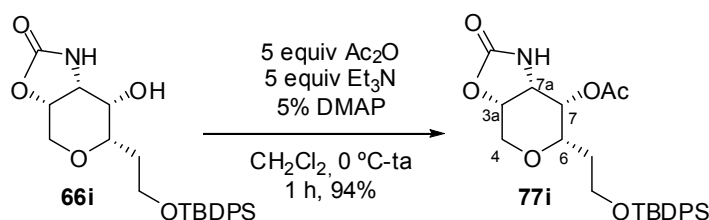
3.5.53. Síntesis de (–)-(3a*S*,6*S*,7*R*,7a*S*)-6-(2-(*tert*-Butildifenilsililoxi)etil)-7-hidroxitetrahydro-1*H*-pirano[4,3-*d*]oxazol-2(6*H*)-ona, 82i.



A partir del carbamato **81i** (40 mg, 0.064 mmol), Pr_2NEt (1 μL , 0.003 mmol, 0.05 equiv) y $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (2 mg, 0.004 mmol, 0.06 equiv), siguiendo el procedimiento general J (5 h), se obtuvo **82i**. La purificación cromatográfica (5-50% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **82i** (21 mg, 0.047 mmol, 74%) como un sólido blanco que se recrystalizó en Et_2O .

Datos de **82i**: $R_f = 0.28$ (50% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). **pf**: 172-174 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -8.7$ ($c = 0.31$). **^1H RMN (300 MHz), COSY** δ 1.04 (s, 9 H, ^tBu), 1.20 (sa, 1 H, OH), 1.87 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 3.41 (dd, 1 H, $J = 12.3, 8.7$ Hz, H-4), 3.54 (dt, 1 H, $J = 6.2, 4.4$ Hz, H-6), 3.64 (dd, 1 H, $J = 9.4, 4.3$ Hz, H-7), 3.79 (m, 2 H, CH_2OTBDPS), 3.99 (dd, 1 H, $J = 12.2, 6.5$ Hz, H-4), 4.35 (dd, 1 H, $J = 7.2, 4.3$ Hz, H-7a), 4.67 (dt, 1 H, $J = 8.5, 6.8$ Hz, H-3a), 5.62 (sa, 1 H, NH), 7.35-7.47 (m, 6 H, Ar-H), 7.62-7.66 (m, 4 H, Ar-H). **^{13}C RMN (75 MHz), HSQC** δ 19.0 (^tBu), 26.7 (3 C, ^tBu), 36.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 54.5 (C-4), 61.1 (CH_2OTBDPS), 65.7 (C-2), 69.0 (C-5), 71.9 (C-3), 74.9 (C-6), 127.9 (4 C-Ar), 130.0 (2 C-Ar), 132.4 (2 C), 135.4 (2 C-Ar), 135.5 (2 C-Ar), 158.8 (C=O). **IR** (KBr): 3343, 2930, 2855, 1753, 1428, 1259, 1111, 1000, 821, 703 cm^{-1} . **EM** (ES): 464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). **Anal. calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Si}$** : C, 65.28; H, 7.08; N, 3.17. **Encontrado**: C, 65.13; H, 6.79; N, 3.40.

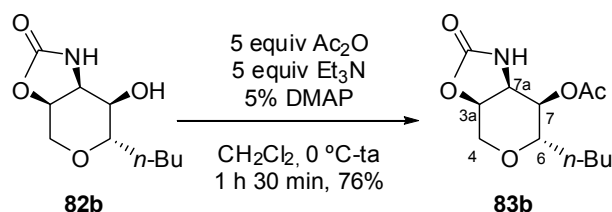
3.5.54. Síntesis de (–)-Acetato de (3a*R*,6*S*,7*S*,7a*S*)-6-(2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil)-2-oxohexahidro-1*H*-pirano[4,3-*d*]oxazol-7-ilo, 77i.



A partir de la oxazolona **66i** (5 mg, 0.011 mmol), Ac_2O (5 μL , 0.055 mmol, 5 equiv), Et_3N (8 μL , 0.055 mmol, 5 equiv) y DMAP (1 cristal), siguiendo el procedimiento general (1 h), se obtuvo el acetato **77i**. La purificación cromatográfica (0-20% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **77i** (5 mg, 0.010 mmol, 94%) como un aceite incoloro.

Datos de **77i** $R_f = 0.23$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]^{20}_D = -5.6$ ($c = 0.43$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.03 (s, 9 H, ^tBu), 1.63 (ddt, 1 H, $J = 14.2, 9.3, 4.9$ Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 1.87 (ddt, 1 H, $J = 14.0, 9.0, 4.6$ Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 2.14 (s, 3 H, CH₃CO), 3.61 (dd, 1 H, $J = 8.0, 5.0$ Hz, H-6), 3.63 (dd, 1 H, $J = 14.3, 2.8$ Hz, H-4), 3.72 (quint, 1 H, $J = 5.1$ Hz, CH₂OTBDPS), 3.81-3.89 (m, 2 H, CH₂OTBDPS, H-7a), 4.38 (d, 1 H, $J = 13.9$ Hz, H-4), 4.41 (m, 1 H, H-3a), 4.86 (sa, 1 H, NH), 4.90 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-7), 7.34-7.42 (m, 6 H, Ar-H), 7.59-7.64 (m, 4 H, Ar-H). **NOESY-1D** entre CH₂CH₂OTBDPS (1.63 ppm)/H-7: 4.7%; entre CH₂CH₂OTBDPS (1.63 ppm)/ CH₂CH₂OTBDPS (1.87 ppm): 21.0%; entre CH₂CH₂OTBDPS (1.63 ppm)/ CH₂OTBDPS: 6.1%. **¹³C RMN (75 MHz)** δ 19.2 (^tBu), 20.5 (CH₃CO), 26.9 (3 C, ^tBu), 34.2 (CH₂CH₂OTBDPS), 52.2, 59.4 (CH₂OTBDPS), 66.3 (C-4), 68.1, 71.6, 72.6, 127.7 (4 C), 129.8 (2 C), 133.5, 135.5 (5 C), 159.2 (C-2), 172.4 (CH₃CO). **IR** (película): 3323, 3068, 3016, 2955, 2930, 2857, 1760, 1746, 1472, 1428, 1377, 1218, 1085, 1023, 956, 823, 757, 703 cm⁻¹. **EM** (ES): 506 [M+Na]⁺ (100%).

3.5.55. Síntesis de (-)-Acetato de (3a*S*,6*S*,7*R*,7a*R*)-6-*n*-butil-2-oxohexahidro-1*H*-pirano[4,3-*d*]oxazol-7-ilo, **83b**.



A partir de la oxazolona **82b** (10 mg, 0.046 mmol), Ac₂O (22 μ L, 0.23 mmol, 5 equiv), Et₃N (32 μ L, 0.23 mmol, 5 equiv) y DMAP (1 cristal, 0.022 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min), se obtuvo el acetato **83b**. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **83b** (9 mg, 0.037 mmol, 76%) como un aceite incoloro.

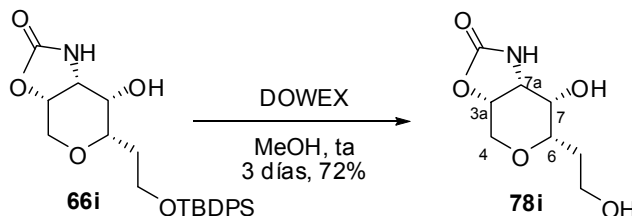
Datos de **83b**: $R_f = 0.29$ (50% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]^{20}_D = -31.7$ ($c = 0.89$). **¹H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me), 1.20-1.50 (m, 6 H), 2.12 (s, 3 H, CH₃CO), 3.52 (dd, 1 H, $J = 12.4, 8.4$ Hz, H-4), 3.59 (td, 1 H, $J = 8.5, 2.0$ Hz, H-6), 4.09 (dd, 1 H, $J = 12.3, 6.4$ Hz, H-4), 4.33 (dd, 1 H, $J = 7.2, 4.4$ Hz, H-7a), 4.72 (q, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H-3a), 4.81 (dd, 1 H, $J = 8.9, 4.3$ Hz, H-7), 5.94 (sa, 1 H, NH). **NOESY-2D** H-7/CH₂-Bu (1.20-1.50 ppm). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 14.0 (CH₃), 20.8 (CH₃CO), 22.5, 27.2, 31.1, 52.4, 65.4, 69.6, 71.8, 74.0, 159.3 (C-2), 170.0 (CH₃CO). **IR** (película): 3272, 2958, 2932, 2871, 1761, 1377, 1232, 1112, 1043, 1012, 759 cm⁻¹. **EM** (ES): 280 [M+Na]⁺, 258 [M+1]⁺ (100%).

3.5.56. Procedimiento general para la desprotección de alcoholes siliados.

A una disolución de sustrato en MeOH (10 mL/mmol) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionó resina DOWEX (0.5 g/mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF), y la mezcla se filtró por

celita, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la combinación adecuada de eluyentes.

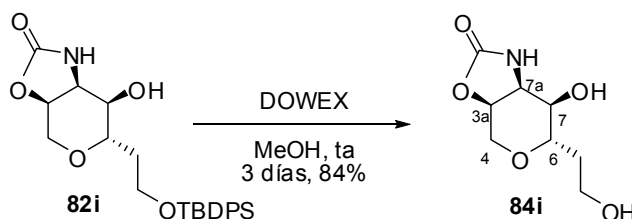
3.5.57. Síntesis de (-)-(3a*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7-Hidroxi-6-(2-hidroxietyl)tetrahidro-1*H*-pirano[4,3-*d*]oxazol-2(6*H*)-ona, **78i.**



A partir de la oxazolona **66i** (100 mg, 0.226 mmol) y DOWEX (113 mg, 0.5 g/mmol) siguiendo el procedimiento general (3 días), se obtuvo el alcohol **78i**. La purificación cromatográfica (0-30% MeOH-CH₂Cl₂) condujo a **78i** (33 mg, 0.162 mmol, 72%) como un sólido blanco.

Datos de **78i**: R_f = 0.28 (20% MeOH-CH₂Cl₂). **pf**: 144-146 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = -15.0 (c = 0.16 acetona). **¹H RMN (500 MHz, CD₃OD)**, **COSY** δ 1.61 (dtd, 1 H, J = 14.2, 7.1, 4.4 Hz, CH₂CH₂OH), 1.87 (ddt, 1 H, J = 14.3, 8.9, 5.4 Hz, CH₂CH₂OH), 3.36 (ddd, 1 H, J = 8.9, 4.3, 0.7 Hz, H-6), 3.49 (d, 1 H, J = 4.6 Hz, H-7), 3.59 (dd, 2 H, J = 7.1, 5.4 Hz, CH₂OH), 3.70 (dd, 1 H, J = 14.2, 2.9 Hz, H-4), 3.72 (dd, 1 H, J = 6.4, 4.7 Hz, H-7a), 4.18 (d, 1 H, J = 14.2 Hz, H-4), 4.36 (dd, 1 H, J = 6.6, 2.7 Hz, H-3a), 4.50 (s, 3 H, NH, 2 OH). **¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD)** δ 35.6, 55.0, 59.3, 67.4, 67.6, 74.9, 75.4, 163.9 (C=O). **IR** (CCl₄): 3402, 2960, 2927, 2854, 1739, 1656, 1583, 1550, 1442, 1257, 1239, 1214, 1154, 1093, 1048, 973 cm⁻¹. **EM** (ES): 226 [M+Na]⁺ (100%), 204 [M+1]⁺. **Anal. calcd para C₈H₁₃NO₅**: C, 47.29; H, 6.45; N, 6.89. **Encontrado**: C, 47.37; H, 6.53; N, 7.02.

3.5.58. Síntesis de (-)-(3a*S*,6*S*,7*R*,7a*S*)-7-Hidroxi-6-(2-hidroxietyl)tetrahidro-1*H*-pirano[4,3-*d*]oxazol-2(6*H*)-ona, **84i.**



A partir de la oxazolona **82i** (39 mg, 0.088 mmol) y DOWEX (44 mg, 0.5 g/mmol) siguiendo el procedimiento general (3 días), se obtuvo el alcohol **84i**. La purificación cromatográfica (0-20% MeOH-CH₂Cl₂) condujo a **84i** (15 mg, 0.074 mmol, 84%) como un sólido blanco.

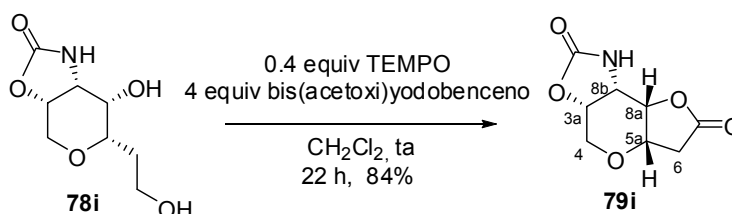
Datos de **84i**: R_f = 0.38 (20% MeOH-CH₂Cl₂). **pf**: 138-140 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = -30.7 (c = 0.60). **¹H RMN (300 MHz, CD₃OD)** δ 1.50 (dtd, 1 H, J = 13.9, 8.5, 5.4 Hz, CH₂CH₂OH), 1.89 (dtd, 1 H,

$J = 13.9, 7.5, 2.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.32 (dd, 1 H, $J = 12.5, 7.1$ Hz, H-4), 3.45 (d, 1 H, $J = 3.4$ Hz, H-7), 3.49 (td ap, 1 H, $J = 9.0, 2.7$ Hz, H-6), 3.59 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.84 (dd, 1 H, $J = 12.5, 5.4$ Hz, H-4), 4.16 (dd, 1 H, $J = 7.8, 3.7$ Hz, H-7a), 4.50 (sa, 1 H, NH), 4.63 (ddd, 1 H, $J = 7.6, 7.3, 5.4$ Hz, H-3a). ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 36.1, 56.6, 59.6, 65.6, 69.5, 74.4, 74.5, 162.2 (C=O). IR (KBr): 3405, 3266, 2973, 2899, 1749, 1394, 1258, 1048, 944, 779, 674 cm^{-1} . EM (ES): 226 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 204 $[\text{M}+1]^+$.

3.5.59. Procedimiento general para la oxidación quimioselectiva de alcoholes primarios.¹⁴²

A una disolución de alcohol en CH_2Cl_2 anhidro (12 mL/mmol) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionó el radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (TEMPO, 0.4 equiv), y bis(acetoxi)yodobenceno (4 equiv). La mezcla se agitó a oscuras hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF) y se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice con la combinación adecuada de eluyentes.

3.5.60. Síntesis de (-)-(3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-Hexahidro-2*H*-furo[2',3':5,6]pirano[4,3-*d*][1,3]oxazol-2,7(1*H*)-diona, **79i**.

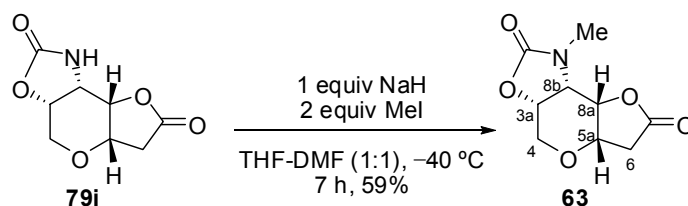


A partir del alcohol **78i** (11 mg, 0.054 mmol), TEMPO (4 mg, 0.022 mmol, 0.4 equiv) y bis(acetoxi)yodobenceno (71 mg, 0.216 mmol, 4 equiv) siguiendo el procedimiento general (22 h), se obtuvo **79i**. La purificación cromatográfica (0-20% MeOH- CH_2Cl_2) condujo a **79i** (9 mg, 0.045 mmol, 84%) como un sólido blanco.

Datos de **79i**: $R_f = 0.34$ (20% MeOH- CH_2Cl_2). pf: 177-179 °C. $[\alpha]_D^{20} = -70.1$ ($c = 0.71$ acetone). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD), COSY δ 2.48 (dd, 1 H, $J = 17.6, 2.4$ Hz, H-6), 2.85 (dd, 1 H, $J = 17.6, 5.6$ Hz, H-6), 3.64 (dd, 1 H, $J = 14.0, 2.1$ Hz, H-4), 4.02 (dd, 1 H, $J = 13.9, 1.2$ Hz, H-4), 4.18 (dd, 1 H, $J = 7.7, 5.8$ Hz, H-8b), 4.32 (ddd, 1 H, $J = 6.0, 3.7, 2.3$ Hz, H-5a), 4.51 (dd, 1 H, $J = 5.8, 3.8$ Hz, H-8a), 4.53 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 2.1, 1.3$ Hz, H-3a). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD), HSQC δ 38.2 (C-6), 50.5 (C-8b), 65.7 (C-4), 73.5 (C-5a), 73.6 (C-3a), 76.4 (C-8a), 162.4 (C-2), 176.6 (C-7). IR (KBr): 3444, 3313, 2926, 1789, 1752, 1725, 1634, 1384, 1231, 1166, 1131, 1094, 1061, 1032, 964, 915 cm^{-1} . EM (ES): 254 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ (100%), 232 $[\text{M}+1+\text{MeOH}]^+$, 222 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 200 $[\text{M}+1]^+$.

¹⁴² Merten, J.; Hennig, A.; Schwab, P.; Frohlich, R.; Tokalov, S. V.; Gutzeit, H. O.; Metz, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1144-1161

3.5.61. Síntesis de (3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-1-Metilhexahidro-2*H*-furo[2',3':5,6]pirano[4,3-*d*][1,3]oxazol-2,7(1*H*)-diona, **63**.



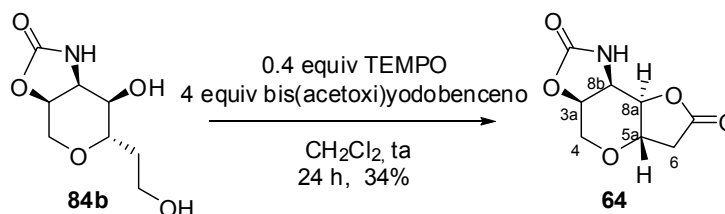
A una suspensión fría ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) de NaH (2 mg, 0.080 mmol, 1 equiv) en THF-DMF (1:1) (0.8 mL, 10 mL/mmol sustrato) se adicionó MeI (10 μL , 0.16 mmol, 2 equiv) y la mezcla se agitó 5 min. Se adicionó una disolución de sustrato **79i** (16 mg, 0.080 mmol, 1 equiv) en THF-DMF (1:1) (0.4 mL, 5 mL/mmol sustrato) y la reacción se agitó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 h y luego a temperatura ambiente. Cuando no se observó más evolución (CCF) la reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (4 mL/mmol) y H_2O (4 mL/mmol), y se diluyó con EtOAc. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación cromatográfica (0-10% MeOH- CH_2Cl_2) condujo a **63** (10 mg, 0.047 mmol, 59%) como un sólido blanco que se recrystalizó en CH_2Cl_2 - Et_2O junto con sustrato de partida (3 mg, 0.015 mmol, 19%).

Datos de **63**: $R_f = 0.39$ (10% MeOH- CH_2Cl_2). **pf**: 185-186 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -91.8$ ($c = 0.40$ MeOH). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), **COSY** δ 2.69 (dd, 1 H, $J = 17.8, 1.9$ Hz, H-6), 2.79 (dd, 1 H, $J = 17.8, 4.9$ Hz, H-6), 2.97 (s, 3 H, Me), 3.71 (dd, 1 H, $J = 13.9, 2.9$ Hz, H-4), 3.97 (dd, 1 H, $J = 7.5, 5.5$ Hz, H-8b), 4.17 (dd, 1 H, $J = 13.9, 2.2$ Hz, H-4), 4.33 (ddd, 1 H, $J = 5.0, 3.3, 1.7$ Hz, H-5a), 4.46 (dt, 1 H, $J = 7.5, 2.7$ Hz, H-3a), 4.58 (dd, 1 H, $J = 5.4, 3.2$ Hz, H-8a). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, D_2O) δ 30.3, 38.7, 54.2, 64.3, 71.4, 73.6, 76.0, 161.7, 179.1. **IR** (KBr): 2941, 1791, 1754, 1439, 1228, 1170, 1115, 1032, 913 cm^{-1} . **EM** (ES): 268 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ (100%), 236 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 214 $[\text{M}+1]^+$. **Anal. calcd para** $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5$: C, 50.70; H, 5.20; N, 6.57. **Encontrado**: C, 50.82; H, 5.34; N, 6.61.

Los datos encontrados fueron idénticos a los descritos en la bibliografía para el producto enantiómero excepto el valor absoluto y signo de la rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = +39.3$ ($c = 0.41$ MeOH).^{120a}

¹²⁰ (a) Masaki, H.; Maeyama, J.; Kamada, K.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5216-5217.

3.5.62. Síntesis de $(-)-(3aS,5aS,8aR,8bR)$ -Hexahidro-2*H*-furo[2',3':5,6]pirano[4,3-*d*][1,3]oxazol-2,7(1*H*)-diona, **64**



A partir del alcohol **84b** (30 mg, 0.148 mmol), TEMPO (9 mg, 0.054 mmol, 0.4 equiv) y bis(acetoxi)yodobenceno (195 mg, 0.592 mmol, 4 equiv) siguiendo el procedimiento general (24 h), se obtuvo **64**. La purificación cromatográfica (0-10% MeOH- CH_2Cl_2) condujo a **64** (10 mg, 0.050 mmol, 84%) como un sólido blanco que resultó inestable en disolución.

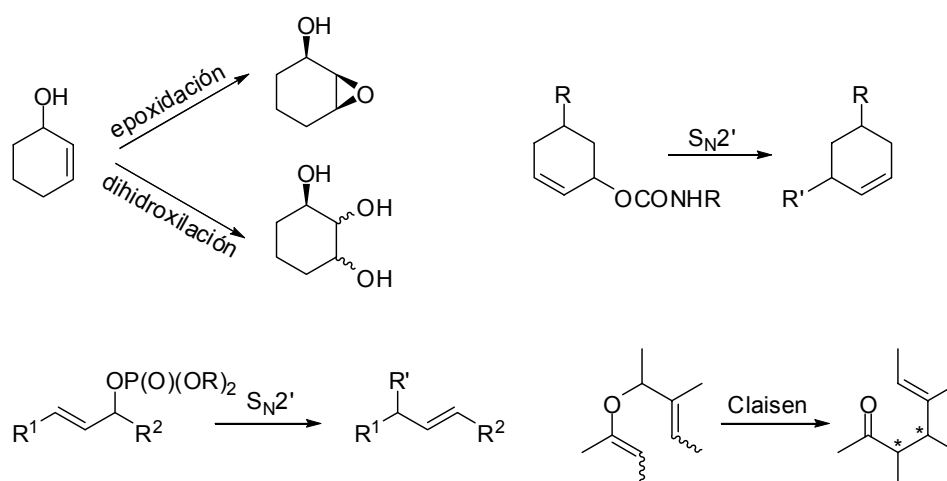
Datos de **64**: $R_f = 0.30$ (10% MeOH- CH_2Cl_2). **pf**: 183-185 °C. $[\alpha]_D^{20} = -31.0$ ($c = 0.38$). **^1H RMN (300 MHz, CD_3OD)**, **COSY** δ 2.72 (dd, 1 H, $J = 15.9, 11.0$ Hz, H-6), 2.80 (dd, 1 H, $J = 15.9, 7.8$ Hz, H-6), 3.98 (dd, 1 H, $J = 13.2, 3.4$ Hz, H-4), 4.16 (dd, 1 H, $J = 13.3, 3.1$ Hz, H-4), 4.26 (dt, 1 H, $J = 10.6, 7.5$ Hz, H-5a), 4.40 (dd, 1 H, $J = 10.1, 4.0$ Hz, H-8a), 4.56 (dd, 1 H, $J = 8.9, 4.0$ Hz, H-8b), 4.97 (dt, 1 H, $J = 8.8, 3.2$ Hz, H-3a). **^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD)**, **HMBC**, **HSQC** δ 36.6 (C-6), 50.5 (C-8b), 65.4 (C-4), 68.9 (C-5a), 76.9 (C-3a), 78.7 (C-8a), 160.1 (C-2), 174.1 (C-7). **IR** (KBr): 3410, 3272, 2938, 2879, 1785, 1731, 1382, 1253, 1148, 1074, 979, 864, 628 cm^{-1} . **EM** (ES): 254 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ (100%), 232 $[\text{M}+1+\text{MeOH}]^+$.

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE
3-DIHIDROPIRANOS.
APLICACIONES SINTÉTICAS

4.1. INTRODUCCIÓN.

Los alcoholes alílicos enantiopuros son herramientas sintéticas de gran utilidad en química orgánica^{88,143} y por ello son comúnmente empleados en los procesos de síntesis de productos naturales y bioactivos.¹⁴⁴ Asimismo, como ya se mencionó en el Capítulo 3, el gran número de transformaciones que pueden llevarse a cabo sobre alcoholes alílicos y sus derivados permite la creación de diferentes funcionalidades y patrones de sustitución.

Esquema 4.1



Existen múltiples procesos que emplean la reactividad específica de alcoholes alílicos para modificar la sustitución y estereoquímica de los sustratos aunque en este capítulo se discutirán únicamente algunos de ellos (Esquema 4.1). Entre los ejemplos de posibles transformaciones se incluirían reacciones de dihidroxilación, epoxidación del doble enlace, procesos de sustitución nucleófila conjugada sobre derivados alílicos, o reacciones de Claisen y derivados de este proceso. En general se puede controlar la estereoquímica de los procesos dando lugar a la creación de nuevos centros quirales con estereoquímicas concretas.

A la vista de los excelentes resultados obtenidos en la transposición sigmatrópica [2,3] de alil sulfóxidos para dar 3-dihidropiranoles, se decidió estudiar la reactividad de los mismos en diversos procesos que dieran lugar a mayor funcionalización en el ciclo. De la misma

⁸⁸ (a) Adam, W.; Wirth, T. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 703-710. (b) Adam, W.; Bottke, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9846-9847. (c) Fournier, J. F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13140-13141. (d) Griesbeck, A. G.; El-Idreesy, T. T.; Lex, J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10615-10622. (e) Chen, Q.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11965-11972.

¹⁴³ Para otros ejemplos, véase: (a) Adam, W.; Alsters, P. L.; Neumann, R.; Saha-Moller, C. R.; Sloboda-Rozner, D.; Zhang, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1721-1728. (b) Sgalla, S.; Fabrizi, G.; Cirilli, R.; Maccone, A.; Bonamore, A.; Boffi, A.; Cacchi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2791-2796.

¹⁴⁴ (a) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, 541-543. (b) Brenna, E.; Fuganti, C.; Grasselli, P.; Serra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1349-1357. (c) Chakraborty, T. K.; Reddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2099-2102. (d) Mandal, A. K.; Schneekloth, J. S.; Kuramochi, K.; Crews, C. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 427-430. (e) Smith, T. E.; Kuo, W. H.; Balskus, E. P.; Bock, V. D.;

manera, se estudió una posible aplicación sintética de los productos obtenidos en estas transformaciones. Teniendo en cuenta estos objetivos generales, este capítulo se dividirá en dos apartados:

- 1) Estudio de la reactividad de 3-dihidropiranoles
- 2) Aplicaciones sintéticas de 3-dihidropiranoles funcionalizados

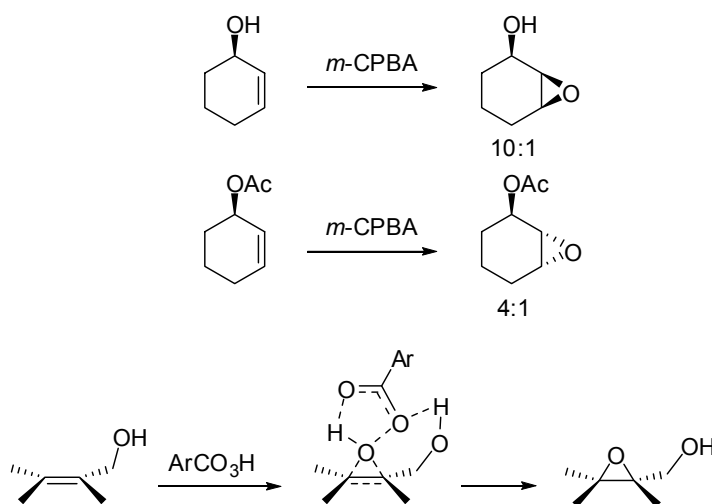
4.2. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE 3-DIHIDROPIRANOLES.

4.2.1. ANTECEDENTES GENERALES.

Existen múltiples trabajos relacionados con las transformaciones estereoselectivas de alcoholes alílicos tanto en sustratos acíclicos como cíclicos. Sin embargo, por analogía con los sustratos estudiados en nuestro grupo de investigación, a continuación se muestran principalmente ejemplos de estos procesos sobre sustratos cíclicos.

Epoxidación de alcoholes alílicos: En 1957 *Henbest y col.* observaron que el tratamiento de alcoholes alílicos cíclicos con ácido perbenzoico, daba lugar a la formación de epóxidos *sin* respecto al grupo hidroxilo. Mientras que la epoxidación de 2-ciclohexenol resultaba mayoritariamente en la formación del epoxi alcohol *sin*, el acetato o metoxiderivado conducían al isómero *anti* como mayoritario (Esquema 4.2).¹⁴⁵

Esquema 4.2



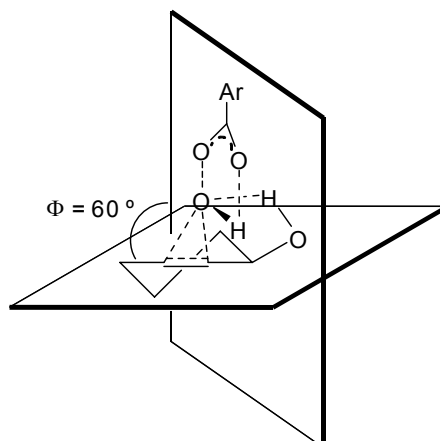
Este resultado se racionalizó proponiendo un estado de transición en el que se formaría un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y uno de los oxígenos del perácido, provocando así la entrada del reactivo por la misma cara de la olefina. Hanzlick y Shearer observaron

Roizen, J. L.; Theberge, A. B.; Carroll, K. A.; Kurihara, T.; Wessler, J. D. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 142-150.

¹⁴⁵ Henbest, H. B.; Wilson, R. A. L. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958-1965.

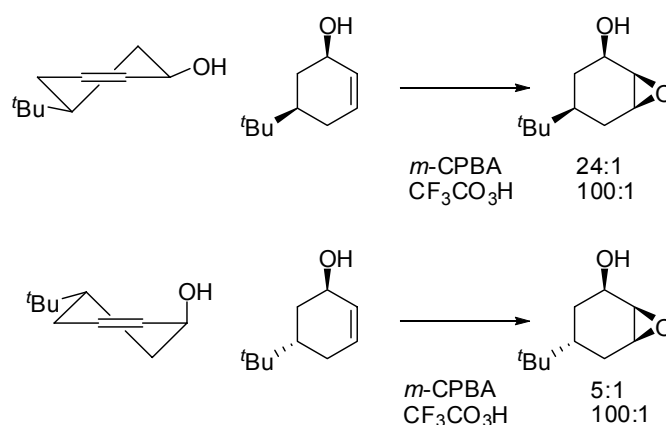
mediante efectos isotópicos que el hidrógeno del perácido permanece formando enlace de hidrógeno y no es transferido en el estado de transición.¹⁴⁶ Por otra parte Sharpless propuso un ángulo diedro de 60° entre los planos formados por las dos moléculas (Figura 4.1) de manera que además de favorecerse la formación de los enlaces C-O del epóxido, esta orientación permitiría que el segundo par de electrones libres de oxígeno terminal del perácido formase enlace de hidrógeno con el hidroxilo adyacente.¹⁴⁷

Figura 4.1



Comparando los resultados de la reacción para sustratos con distintas conformaciones, se observó que el efecto director del grupo hidroxilo situado en pseudoecuatorial era más eficiente que en pseudoaxial (Esquema 4.3), y por otro lado que la epoxidación con ácido trifluoroperacético (más ácido) permitía un mayor stereocontrol del proceso.^{148,149}

Esquema 4.3



¹⁴⁶ Hanzlik, R. P.; Shearer, G. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5231-5233.

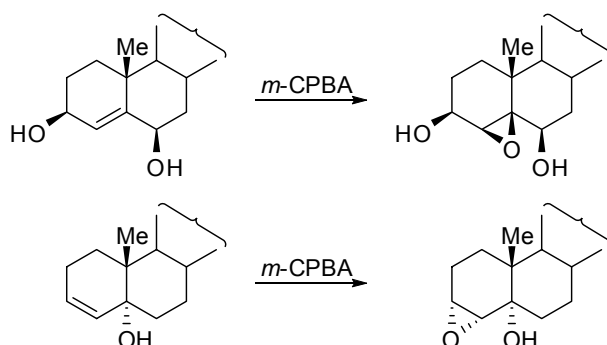
¹⁴⁷ Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. *Aldrichimica Acta* **1979**, 12, 63-74

¹⁴⁸ Chamberlain, P.; Roberts, M. L.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. B* **1970**, 1374 - 1381.

¹⁴⁹ McKittrick, B. A.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4895-4898.

En algunos casos se encontró que alcoholes alílicos bicíclicos se epoxidaban estereoselectivamente independientemente de la disposición pseudoaxial o pseudoecuatorial de los grupos hidroxilo directores (Esquema 4.4).^{145,150}

Esquema 4.4



Sin embargo este efecto director es relativamente débil y es sensible al impedimento estérico, mientras que las epoxidaciones de alcoholes alílicos catalizadas por vanadio o molibdeno son siempre estereoespecíficas.¹⁵¹ El sistema $t\text{BuOOH}/\text{VO}(\text{acac})_2$ ha sido ampliamente utilizado en secuencias sintéticas para acceder a productos naturales.^{151b,152} Teranishi y col. estudiaron el proceso en alcoholes alílicos cíclicos encontrando que la selectividad de la epoxidación podía variar según el tamaño del ciclo. Para ciclos pequeños (5 y 6 miembros) tanto la epoxidación con peroxiácidos como la catalizada por vanadio transcurría con alta selectividad *cis*. Sin embargo, al aumentar el tamaño del ciclo, el proceso con peroxiácidos cambiaba drásticamente la selectividad hasta obtener exclusivamente el producto de epoxidación *trans* para anillos de 9 miembros.¹⁵³ A diferencia del proceso con peroxiácidos, la epoxidación catalizada por vanadio transcurría con mayor selectividad cuando la disposición del grupo hidroxilo era pseudoaxial. Una de las propuestas para el ciclo catalítico del proceso (Esquema 4.5)^{147,154} implicaría la oxidación del complejo $\text{VO}(\text{acac})_2$ por $t\text{BuOOH}$ para dar el vanadato, especie catalítica activa, que intercambiaría rápidamente un ligando para dar **CP**. A continuación se daría la activación del alquil peróxido por coordinación bidentada (**CQ**) y ataque nucleófilo del alqueno en el paso determinante de la velocidad y estereoquímica, para dar el complejo epoxi alcohol **CR**.

¹⁵⁰ Glotter, E.; Greenfield, S.; Lavie, D. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 5261-5263.

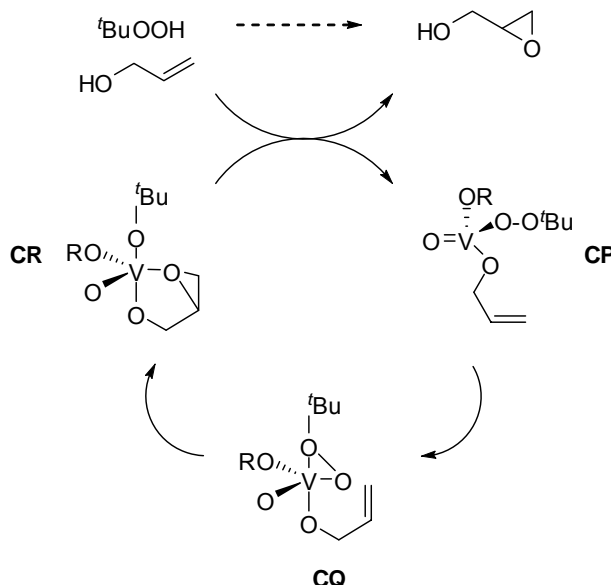
¹⁵¹ (a) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136-6137. (b) Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C.; Cutting, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5254-5255.

¹⁵² Demuth, M. R.; Garrett, P. E.; White, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 634-635.

¹⁵³ Itoh, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 159-169.

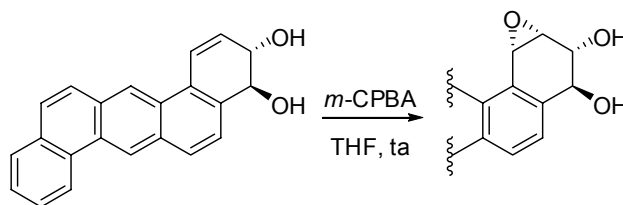
¹⁵⁴ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370.

Esquema 4.5



Existen multitud de aplicaciones de la epoxidación de alcoholes alílicos cíclicos descritas en la bibliografía.¹⁵⁵ En el Esquema 4.6 se muestra un ejemplo en el que la disposición pseudoecuatorial del grupo hidroxilo alílico dirige la entrada del reactivo dando lugar estereoespecíficamente al epóxido *sin*.¹⁵⁶

Esquema 4.6



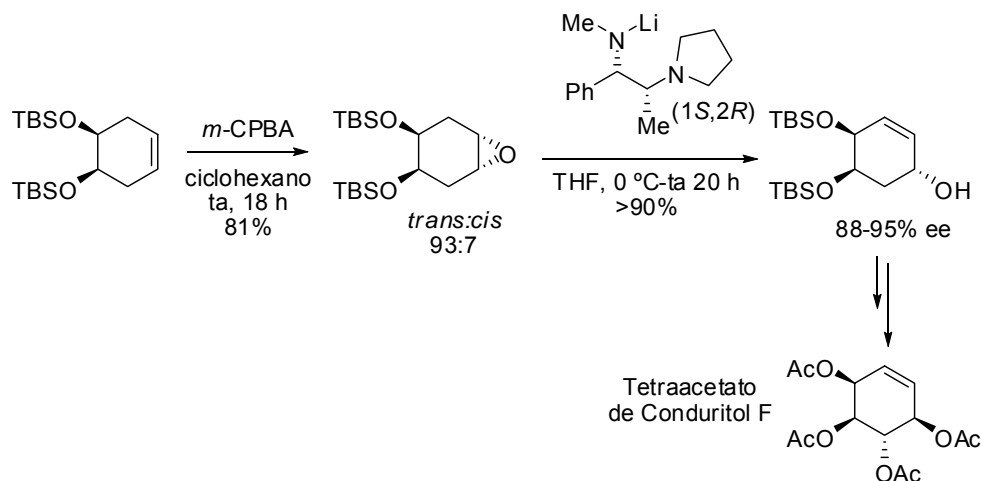
Se han descrito también aplicaciones de este proceso con alcoholes homoalílicos que presentan un comportamiento similar a los alílicos. Un ejemplo es el descrito por O'Brien y col. donde emplearon la epoxidación de un alcohol homoalílico protegido para obtener con alta selectividad el epóxido *trans* (Esquema 4.7) que tras reordenamiento enantioselectivo empleando una base quiral, condujo a un alcohol alílico que fue transformado en varios pasos en el acetato del producto natural (+)-Conduritol F.¹⁵⁷

¹⁵⁵ (a) Bartlett, P. A. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2-72. (b) Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2323-2367. (c) Dryuk, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **1985**, 54, 986-1005.

¹⁵⁶ Lee, H.; Harvey, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1657-1660.

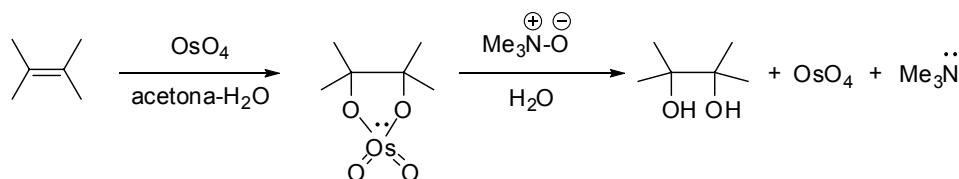
¹⁵⁷ de Sousa, S. E.; O'Brien, P.; Pilgram, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8081-8083.

Esquema 4.7



Dihidroxilación de alcoholes alílicos: La reacción de *cis*-dihidroxilación de olefinas mediada por osmio es de gran relevancia para la síntesis de compuestos polihidroxilados.¹⁵⁸ Su versión catalítica fue desarrollada en 1976 en la compañía *Upjohn* donde se estudiaron unas condiciones que permitían llevar a cabo el proceso a temperatura ambiente, reduciendo la cantidad del reactivo tóxico de osmio y utilizando *N*-óxidos de aminas terciarias para regenerar el catalizador (Esquema 4.8).¹⁵⁹

Esquema 4.8



En el caso de sustratos alílicos el origen de la diastereoselectividad puede atribuirse a efectos estéricos,¹⁶⁰ estereoelectrónicos¹⁶¹ o conformacionales.¹⁶² A partir de los estudios de

¹⁵⁸ (a) Schroeder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213. (b) Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278-1291. (c) Norrby, P.-O.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8470-8478. (d) Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1358-1364. (e) Walsh, P. J.; Tong Ho, P.; King, S. B.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5129-5132. (f) Becker, H.; Tong Ho, P.; Kolb, H. C.; Loren, S.; Norrby, P.-O.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7315-7318. (g) Zaitsev, A.; Adolfsson, H. *Synthesis* **2006**, 1725-1756. (h) Bhowmick, K. C.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1901-1929.

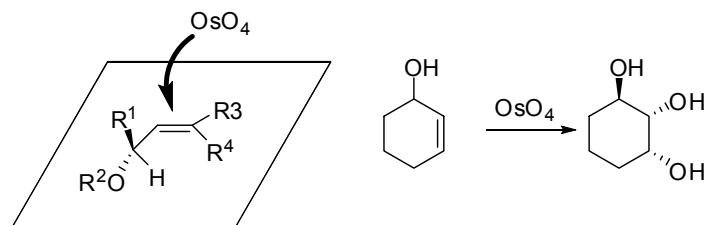
¹⁵⁹ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.

¹⁶⁰ (a) Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y. D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882. (b) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255. (c) Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096. (d) Vedejs, E.; Dent, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6861-6862.

¹⁶¹ (a) Goldsmith, D. J.; Sakano, I. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2095-2098. (b) Danishefsky, S.; Larson, E.; Springer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1274-1280. (c) Huffman, J. W.; Raveendranath, P. C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5557-5565. (d) Johnson, C. R.; Tait, B. D.; Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*

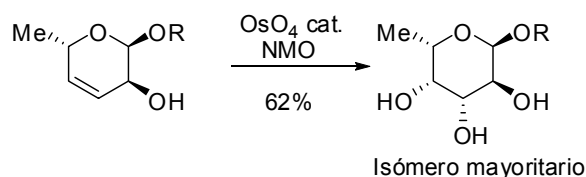
Kishi y col. se formuló una regla empírica para la dihidroxilación de alcoholes alílicos cíclicos y acíclicos, por la cual la aproximación del tetróxido de osmio ocurría por la cara opuesta al grupo hidroxilo (Figura 4.2).^{160b,163} En general la selectividad observada era mayor para olefinas *cis* ya que el conformero propuesto está más favorecido para estos sustratos que para olefinas *trans*.

Figura 4.2



Un ejemplo de utilización de esta metodología en la que se aplica esta regla empírica, se encuentra en la dihidroxilación catalítica de un disacárido descrita por *David y col.* donde la diastereoselectividad viene determinada por el alcohol alílico, obteniéndose mayoritariamente el producto de dihidroxilación *anti* (Esquema 4.9).¹⁶⁴

Esquema 4.9



Sinou y col. exploraron la dihidroxilación de glicopiranósidos dentro de un estudio de síntesis de *C*-aril glicósidos, encontrando que para los isómeros α se obtenía exclusivamente el producto de dihidroxilación *anti*, independientemente de los sustituyentes de los hidroxilos (Esquema 4.10).¹⁶⁵ Sin embargo en el caso de los productos β se obtuvieron mezclas de los productos *anti* y *sin* respecto al alcohol alílico, invirtiéndose la selectividad desde 25:75 en el caso del alcohol libre, hasta 80:20 al aumentar el volumen estérico del sustituyente en el oxígeno.

1987, 109, 5875-5876. (e) Martinelli, M. J.; Peterson, B. C.; Khau, V. V.; Hutchison, D. R.; Leanna, M. R.; Audia, J. E.; Droste, J. J.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2204-2210.

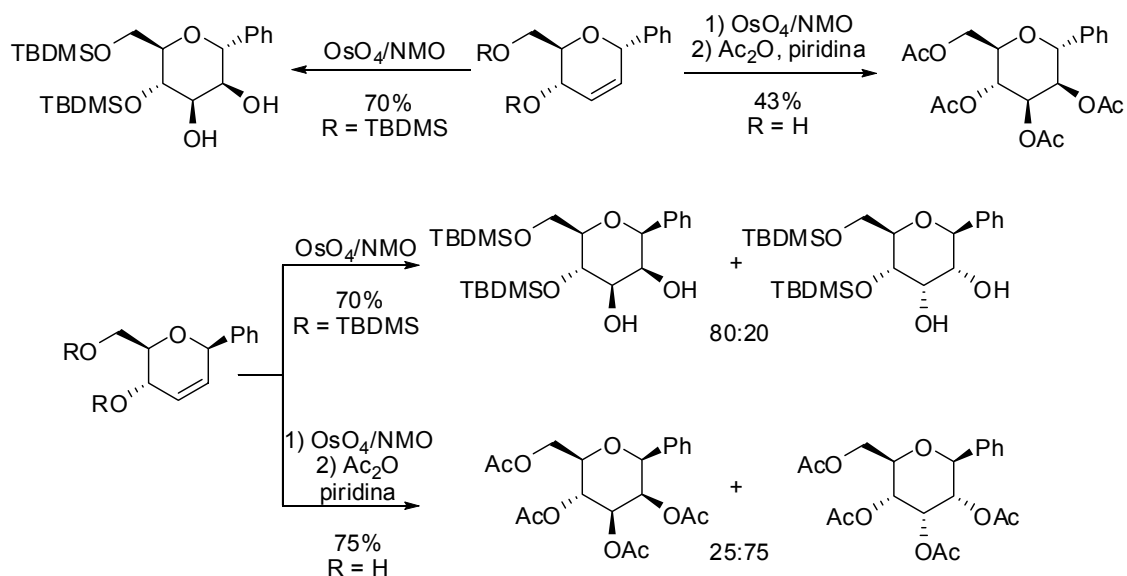
¹⁶² Gung, B. W.; Melnick, J. P.; Wolf, M. A.; Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5609-5613.

¹⁶³ (a) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3943-3946. (b) Christ, W. J.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3947-3950. (c) Cha, J. K.; Kim, N.-S. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1761-1795.

¹⁶⁴ David, S.; Lubineau, A.; Vatéle, J.-M. *Carbohydr. Res.* **1982**, 104, 41-54.

¹⁶⁵ Fakha, G.; Sinou, D. *Molecules* **2005**, 10, 859-870.

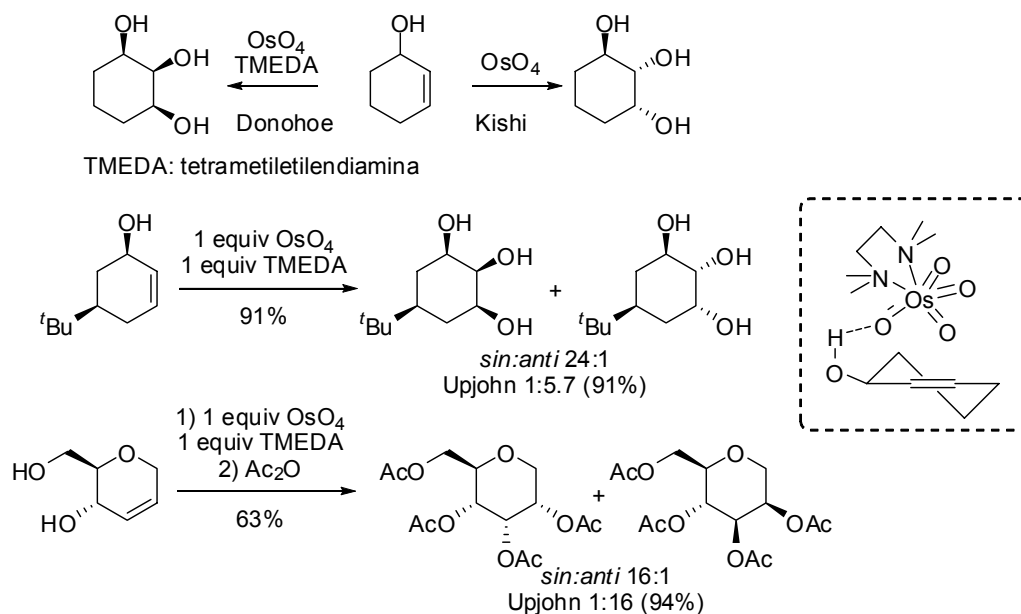
Esquema 4.10



Más recientemente *Donohoe y col.* estudiaron la dihidroxilación dirigida en alcoholes alílicos cíclicos para obtener el producto de dihidroxilación *sin* opuesto al de Kishi y difícil de obtener por otras vías (Esquema 4.11).¹⁶⁶ Llevaron a cabo experimentos con sustratos anteriormente oxidados por el método Upjohn, encontrando selectividades opuestas y en algunos casos superiores. En general los grupos hidroxilo en pseudoaxial provocaban un mayor impedimento estérico a la entrada de osmio (al igual que se observaba en la epoxidación de esos sustratos) dando lugar a menores selectividades. El empleo del sistema $\text{OsO}_4/\text{TMEDA}$ acelera el proceso de oxidación pero a diferencia del método Upjohn, no es catalítico en osmio. El mecanismo propuesto para racionalizar la dihidroxilación *sin* implica un enlace de hidrógeno entre el complejo bidentado $\text{OsO}_4/\text{TMEDA}$ y el sustrato a través de uno de los ligando oxígeno del metal.

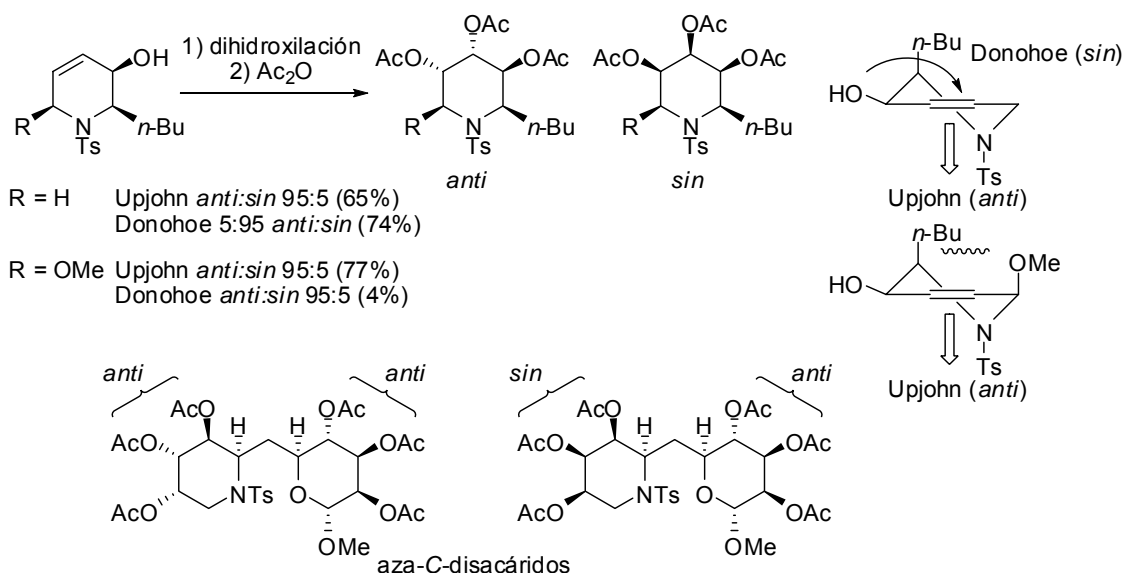
¹⁶⁶ Donohoe, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 7946-7956.

Esquema 4.11



Nelson y col. han empleado ambas estrategias para desarrollar una aproximación divergente de síntesis de aza-C-disacáridos.¹⁶⁷ Ambos procedimientos daban lugar a resultados complementarios, aunque se encontró que la introducción de un sustituyente R en el anillo afectaba en gran medida a esta complementariedad, ya que se impedía la entrada *sin* del reactivo en las condiciones de Donohoe (Esquema 4.12).

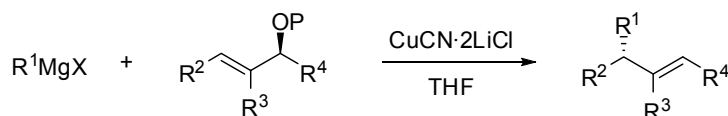
Esquema 4.12



¹⁶⁷ Kennedy, A.; Nelson, A.; Perry, A. *Chem. Commun.* **2005**, 1646-1648.

Alquilación S_N2' de fosfatos y otros derivados alílicos: La reacción de sustitución sobre carbonos alílicos es uno de los procesos más importantes en síntesis orgánica. El uso de organocupratos sobre derivados alílicos para obtener productos S_N2 y S_N2' ha sido ampliamente estudiado.¹⁶⁸ En general los organocupratos presentan selectividad *anti* sobre la posición γ con carboxilatos,¹⁶⁹ fosfatos¹⁷⁰ y sulfonatos¹⁷¹ alílicos así como con alcoholes alílicos cíclicos (Esquema 4.13).¹⁷² En contraste, para los carbamatos alílicos la selectividad observada en la reacción de alquilación con cupratos es *sin*.¹⁷³

Esquema 4.13



La alquilación de fosfatos alílicos fue empleada por Yamamoto y col. para la síntesis de Coenzima Q₁₀ mediante dos adiciones de reactivo de Grignard derivado del geranilgeranilo (Esquema 4.14).¹⁷² La transformación de un intermedio conocido en el correspondiente fosfato alílico en tres pasos, seguida de la adición del Grignard en presencia de CuCN·2LiCl condujo a la coenzima Q₆ que tras la repetición de la misma secuencia y desprotección dio como resultado el producto final.

¹⁶⁸ (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3063-3066. (b) Para una revisión, véase: Lipshutz, B. *Synlett* **1990**, 119-128. (c) Bäckvall, J. E.; Sellén, M.; Grant, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6615-6621. (d) Lipshutz, B. H.; Hackmann, C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7437-7444.

¹⁶⁹ (a) Goering, H. L.; Kantner, S. S. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 721-724. (b) Tseng, C. C.; Paisley, S. D.; Goering, H. L. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2884-2891.

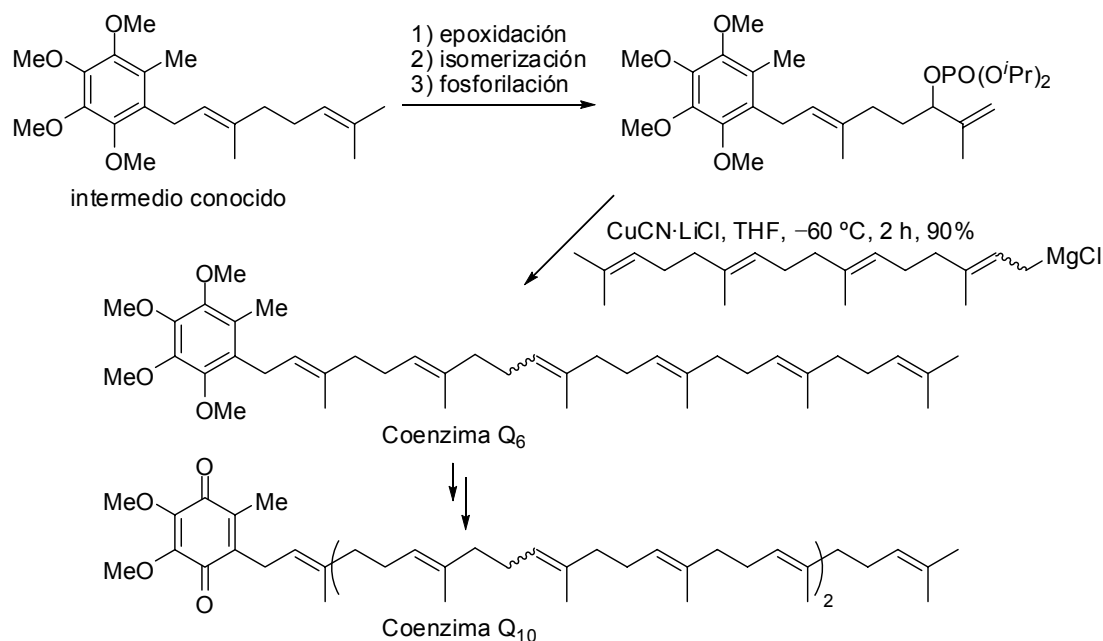
¹⁷⁰ (a) Belelie, J. L.; Chong, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5552-5555. (b) Dieter, R. K.; Gore, V. K.; Chen, N. *Org. Lett.* **2004**, 6, 763-766. (c) Dieter, R. K.; Guo, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4779-4782.

¹⁷¹ (a) Ibuka, T.; Tanaka, M.; Nishii, S.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1596-1598. (b) Ibuka, T.; Akimoto, N.; Tanaka, M.; Nishii, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4055-4061. (c) Ibuka, T.; Tanaka, M.; Nishii, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4864-4872. (d) Ibuka, T.; Tanaka, M.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 967-969. (e) Ibuka, T.; Habashita, H.; Funakoshi, S.; Fujii, N.; Oguchi, Y.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 801-803.

¹⁷² Yanagisawa, A.; Nomura, N.; Noritake, Y.; Yamamoto, H. *Synthesis* **1991**, 1130-1136.

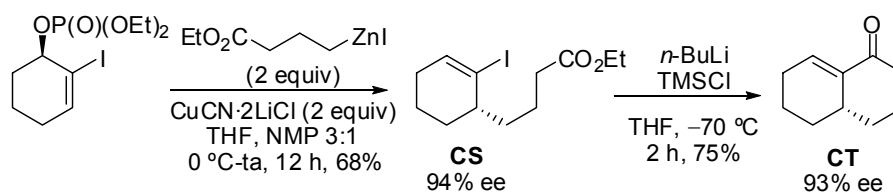
¹⁷³ (a) Gallina, C.; Ciattini, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1035-1036. (b) Gallina, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3093-3096.

Esquema 4.14



Se han empleado reactivos de zinc para llevar a cabo el proceso S_N2' sobre fosfatos alílicos quirales cíclicos. *Knochel y col.* emplearon fosfatos de 2-yodo-1-ciclohexenilo y ciclopentenilo como electrófilos en reacciones con reactivos de zinc (R_2Zn y $RZnI$) en presencia de $CuCN \cdot 2LiCl$ para obtener productos quirales de tipo **CS** con una transferencia de quiralidad superior al 95% (Esquema 4.15).¹⁷⁴ El uso de yoduros de organozinc funcionalizados permitió la preparación de enonas bicíclicas de tipo **CT** con alta enantioselectividad.

Esquema 4.15

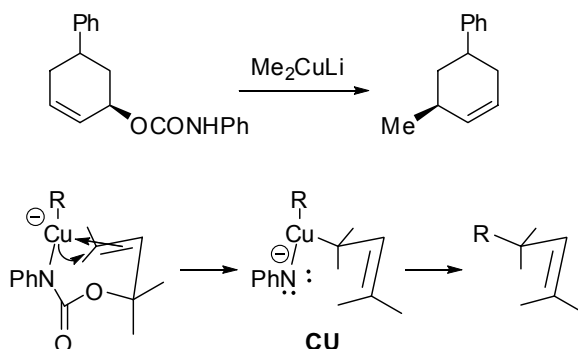


La alquilación de *N*-fenilcarbamatos alílicos descrita por *Goering y col.* mediante desprotonación, complejación con CuI en THF y adición de alquilio, resultó en la obtención del producto de sustitución *sin* en la posición γ tanto en sistemas cíclicos como acíclicos (Esquema 4.16). Este procedimiento presentaba mayor selectividad que el proceso llevado a cabo con disolución en Et_2O del cuprato. En el mecanismo que justificaba el proceso se producía una

¹⁷⁴ Calaza, M. I.; Hupe, E.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1059-1061.

adición intramolecular oxidante para formar un σ -alil complejo **CU** que tras una eliminación reductora daría lugar al producto de alquilación.¹⁷⁵

Esquema 4.16



Reacción de Claisen y procesos relacionados:

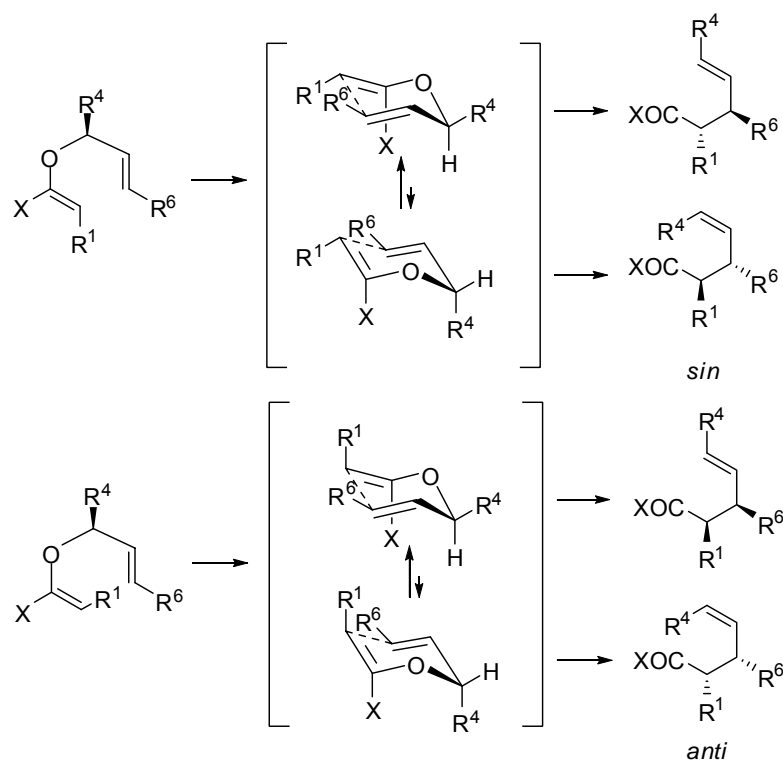
Desde su descubrimiento en 1912, la transposición de Claisen se ha convertido en uno de los métodos más eficaces para la formación estereocontrolada de enlaces carbono-carbono.¹⁷⁶ En función de la variante utilizada, es posible obtener gran diversidad de productos con una importante versatilidad sintética (aldehídos, cetonas, ácidos, ésteres γ,δ -insaturados) y a la vez alta selectividad en la formación de dobles enlaces y estereocentros, lo que ha hecho común su aplicación a la síntesis de productos naturales y bioactivos.¹⁷⁷ Dado que la transposición [3,3] es un proceso pericíclico concertado y transcurre a través de un estado de transición ordenado, la estereoquímica de los productos finales se puede predecir a partir de la estereoquímica de los sustratos de partida (Esquema 4.17).

¹⁷⁵ Goering, H. L.; Kantner, S. S.; Tseng, C. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 715-721.

¹⁷⁶ (a) Claisen, B. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166. (b) Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423-1452. (c) Wipf, P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1991; Vol. 5, p 827-874. (d) Martín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.

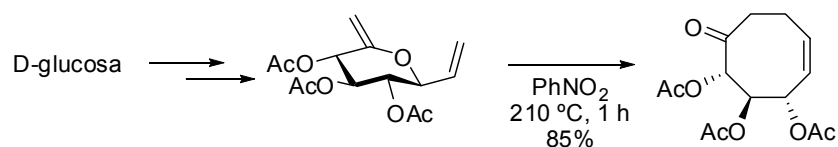
¹⁷⁷ Para revisiones generales sobre aplicaciones de la transposición de Claisen, véase: (a) Blechert, S. *Synthesis* **1989**, 71-82. (b) Schubert, P.; Morris, S. *Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 17-82.

Esquema 4.17



Empleando este proceso *Thiem y col.* pudieron obtener 5-ciclooctenonas enantiopuras a partir de D-glucosa y D-manosa, previa transformación de las mismas en los correspondientes alil vinil éteres precursores (Esquema 4.18).¹⁷⁸

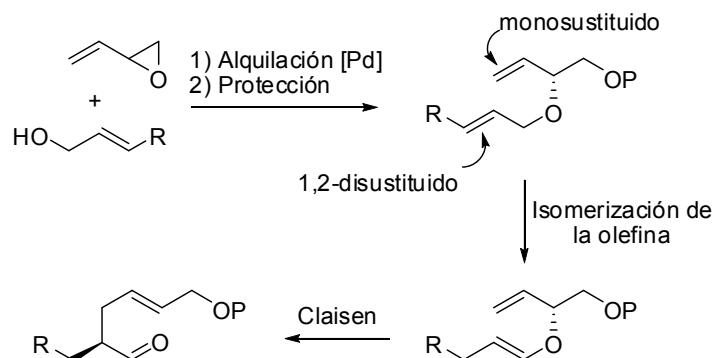
Esquema 4.18



La transposición de Claisen se ha combinado con múltiples procesos para generar nuevas funcionalidades. *Trost y col.* emplearon una transposición enantioespecífica con alta transferencia de quiralidad, con una alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio para generar aldehídos α -quirales (Esquema 4.19).

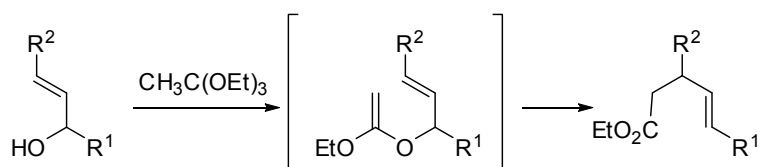
¹⁷⁸ Jürs, S.; Werschkun, B.; Thiem, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4451-4462.

Esquema 4.19



En cuanto a la variante Claisen-Johnson, ésta consiste en la calefacción de un alcohol alílico con un exceso de ortoéster en presencia de trazas de un ácido suave. La transposición sigmatrópica [3,3] transcurre a través de un acetal de ceteno intermedio, para dar un éster γ,δ -insaturado (Esquema 4.20).¹⁷⁹

Esquema 4.20

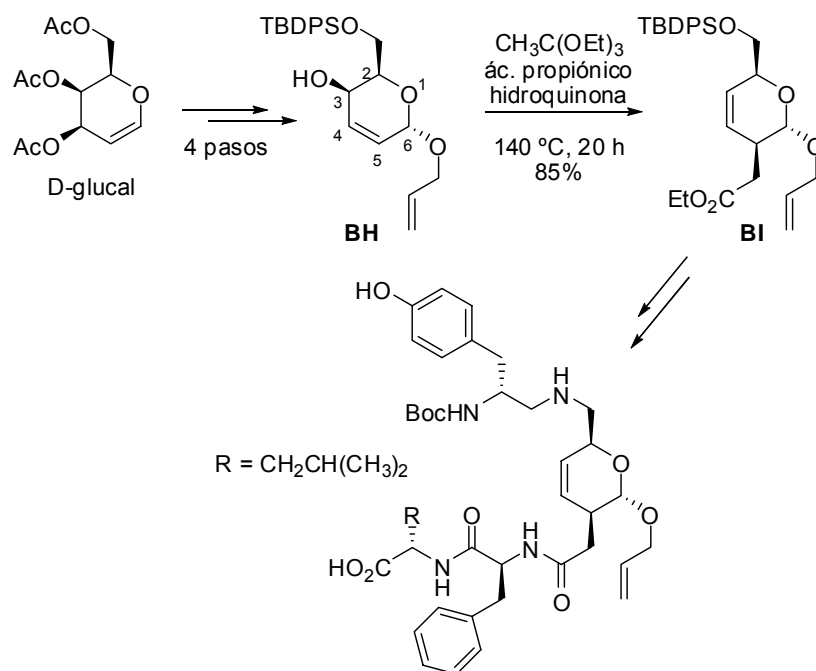


Herradón y col. aplicaron una transposición Claisen-Johnson estereoselectiva como paso clave en la síntesis de análogos de Encefalina tipo F (Esquema 4.21).^{179c} La disposición pseudoaxial del hidroxilo en C-3 resultaba determinante para el proceso ya que permitía adoptar la orientación adecuada del resto alilo y el acetal de ceteno intermedio para obtener el producto de transposición.¹⁸⁰

¹⁷⁹ (a) Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741-743. Para ejemplos de aplicación de esta metodología, véase: (b) Takano, S.; Yamada, O.; Lida, H.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1994**, 592-596. (c) Montero, A.; Mann, E.; Herradón, B. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3063-3073.

¹⁸⁰ Para la transposición Claisen-Johnson de un producto similar epímero en C-3 que da lugar a rendimientos moderados, véase: Krohn, K.; Flörke, U.; Gehle, D. *J. Carbohydrate Chem.* **2002**, 21, 431-443.

Esquema 4.21



La variante nitrogenada de estos procesos, la transposición aza-Claisen o transposición de Overman,¹⁸¹ tanto en su versión térmica como catalizada por metales, permite la transformación de tricloroacetimidatos en tricloroacetamidas (Esquema 4.22), lo que ha resultado de utilidad para la síntesis de compuestos nitrogenados como aminoácidos,¹⁸² aminoazúcares¹⁸³ y otros productos naturales.¹⁸⁴

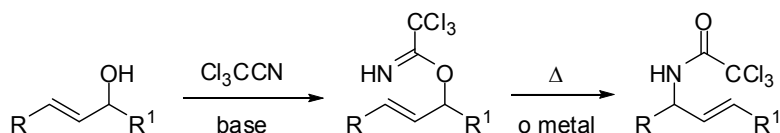
¹⁸¹ (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 597-599. (b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2901-2910. (c) Overman, L. E.; Carpenter, N. E. In *Organic Reactions*; Overman, L. E., Ed.; John Wiley & Sons: 2005; Vol. 66, p 1-107. (d) Kurth, M. J.; Decker, O. H. W. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5769-5775. (e) Kurth, M. J.; Decker, O. H. W. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1377-1383. (f) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6716-6719. (g) Tsunoda, T.; Sakai, M.; Sasaki, O.; Sako, Y.; Hondo, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1651-1654. (h) Swift, M. D.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3889-3891. (i) Jamieson, A. G.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2932-2937. (j) Swift, M. D.; Sutherland, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5239-5242. (k) Gonda, J.; Martinková, M.; Zadrosová, A.; Soteková, M.; Raschmanová, J.; Conka, P.; Gajdosíková, E.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6912-6915.

¹⁸² (a) Takano, S.; Akiyama, M.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 770-771. (b) Imogai, H.; Petit, Y.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2573-2576. (c) Swift, M. D.; Sutherland, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3771-3773.

¹⁸³ (a) Roush, W. R.; Straub, J. A.; Brown, R. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5127-5136. (b) Takeda, K.; Kaji, E.; Nakamura, H.; Akiyama, A.; Konda, Y.; Mizuno, Y.; Takayanagi, H.; Harigaya, Y. *Synthesis* **1996**, 341-348.

¹⁸⁴ (a) Danishefsky, S.; Lee, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4829-4837. (b) Chida, N.; Takeoka, J.; Tsutsumi, N.; Ogawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 793 - 794. (c) Isobe, M.; Fukuda, Y.; Nishikawa, T.; Chabert, P.; Kawai, T.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3327-3330. (d) Yamamoto, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Synlett* **1995**, 505-506.

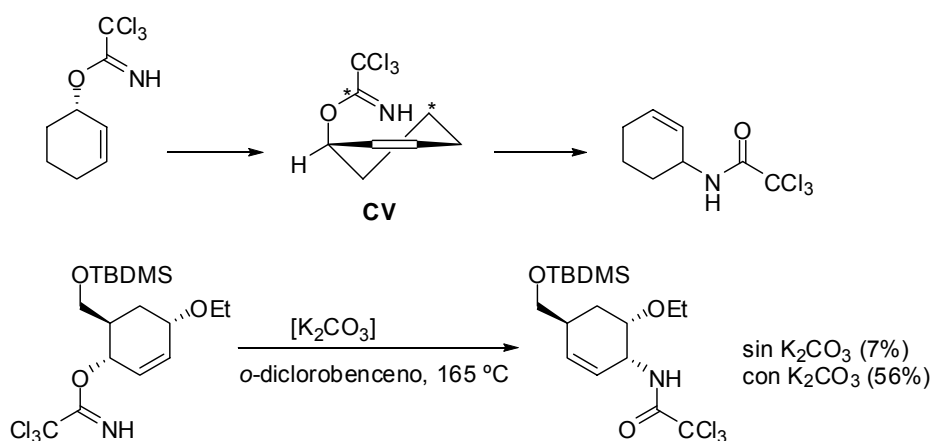
Esquema 4.22



Los tricloroacetimidatos primarios suelen ser bastante estables, sin embargo al aumentar la sustitución en el alcohol, los derivados trihaloacetimidato se hacen más susceptibles a la ionización catalizada por ácido a altas temperaturas para dar una tricloroacetamida y el correspondiente catión alílico. La adición de K_2CO_3 puede minimizar la descomposición permitiendo que se produzca la transposición.¹⁸⁵

En el caso de tricloroacetimidatos cíclicos se requiere un estado de transición de mayor energía que para sus equivalentes acíclicos. Para ciclos pequeños, el oxígeno del imidato debe adoptar una disposición pseudoaxial para situar el nitrógeno y el alqueno a distancia de enlace (Esquema 4.23). En una conformación de tipo silla, existirían interacciones desestabilizantes de tipo *sin*-pentano entre los átomos marcados en **CV**. Esta interacción se evitaría en una conformación de tipo bote retorcido. Al tener que adoptar una conformación de alta energía para dar la transposición, los imidatos alílicos cíclicos son especialmente sensibles a la descomposición a las altas temperaturas requeridas para la transposición sigmatrópica. *Isobe y col.* estudiaron la modificación de las condiciones mediante la adición de base para evitar la descomposición en los casos menos reactivos. La alta temperatura fue necesaria para pasar de la conformación más estable con el oxígeno del imidato en pseudoecuatorial a la conformación reactiva con el oxígeno en pseudoaxial y que pudiera producirse la transposición, observándose un aumento en el rendimiento para la reacción en presencia de base.¹⁸⁵

Esquema 4.23

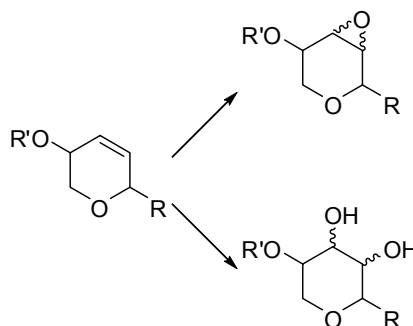


¹⁸⁵ Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyabu, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 188-192.

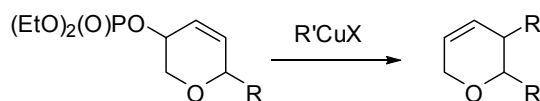
4.2.2. OBJETIVOS.

Con objeto de explorar la reactividad de los 3-dihidropiranoles obtenidos en las reacciones de transposición sigmatrópica [2,3] de alil sulfóxidos, para dar lugar a sustratos más funcionalizados, se propusieron los siguientes objetivos:

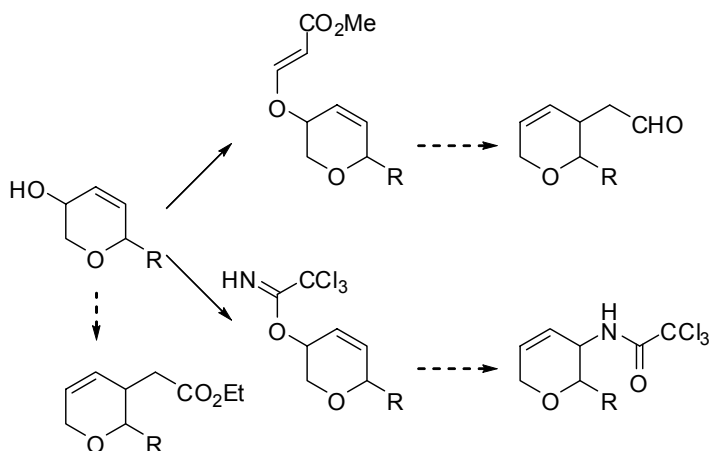
1. Estudio de las reacciones de epoxidación y dihidroxilación sobre los alcoholes 3,6-*cis* y 3,6-*trans* con distinta sustitución para explorar las variaciones en las selectividades.



2. Transformación de los alcoholes en fosfatos alílicos y estudio del proceso de sustitución S_N2' con organocupratos para obtener productos con patrón de sustitución complementario.



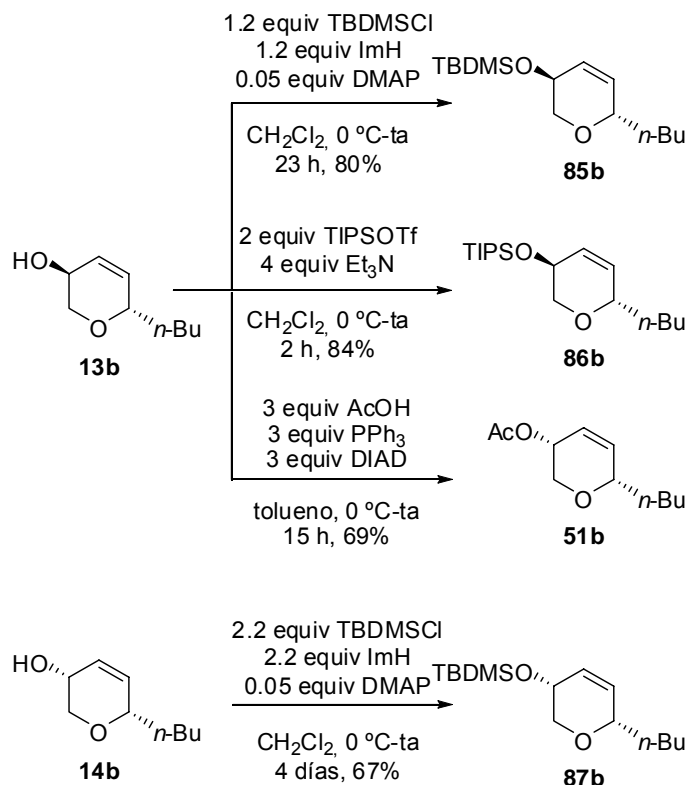
3. Síntesis de los derivados correspondientes necesarios para explorar las reacciones de transposición sigmatrópica [3,3] de tipo Claisen y análogas, para obtener nuevas funcionalidades en el anillo de dihidropirano.



4.2.3. SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA.

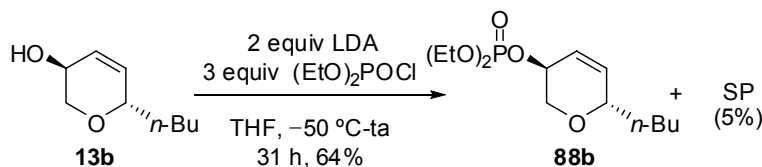
Los sustratos empleados para el estudio de reactividad de 3-dihidropiranoles, se prepararon a partir de los alcoholes **13a-b** y **14b** mediante distintas transformaciones. Se protegieron los alcoholes **13b** y **14b** como éteres de silicio para obtener los sustratos con los restos TBDMS **85b** y **87b** y TIPS **86b** (Esquema 4.24). También se incluyó en el estudio el acetato **51b** obtenido anteriormente por reacción de Mitsunobu de **13b**.

Esquema 4.24



Para la preparación del fosfato alílico derivado de **13b** en principio de emplearon condiciones suaves con clorofosfato de dietilo y Et_3N , pero en estas condiciones sólo se recuperó sustrato de partida. Por tanto se probó una base más fuerte como LDA para obtener el correspondiente fosfato alílico **88b** con rendimiento moderado (Esquema 4.25).^{170b}

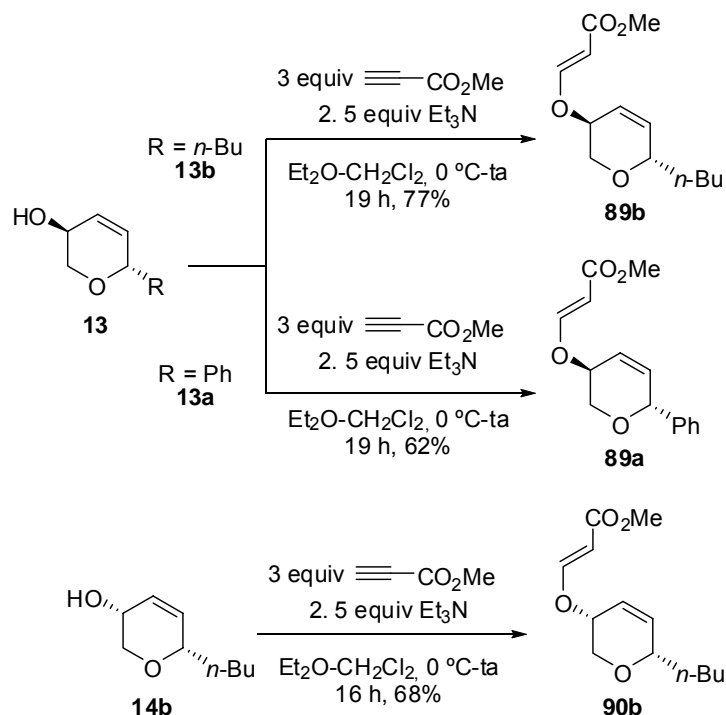
Esquema 4.25



¹⁷⁰ (b) Dieter, R. K.; Gore, V. K.; Chen, N. *Org. Lett.* **2004**, 6, 763-766.

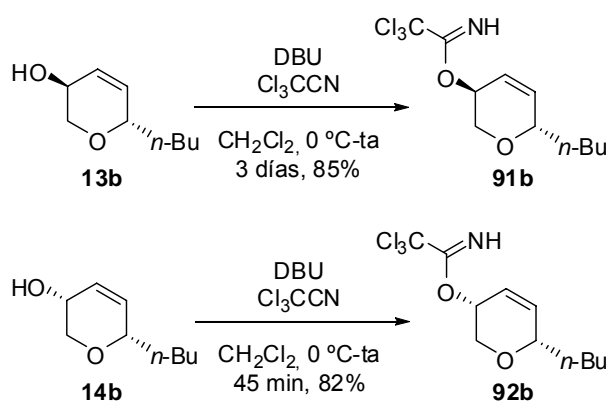
La síntesis de los acrilatos de metilo requeridos para la reacción de Claisen, se llevó a cabo siguiendo la metodología empleada anteriormente en nuestro grupo de trabajo a partir de los alcoholes **13a-b** y **14b** con propiolato de metilo y Et₃N para obtener los correspondientes acrilatos *E* **89a-b** y **90b** con buen rendimiento (Esquema 4.26).

Esquema 4.26



Los tricloroacetimidatos **91b** y **92b** derivados de **13b** y **14b** se prepararon según la metodología de Cramer¹⁸⁶ por tratamiento del alcohol con DBU y tricloroacetnitrilo,^{181g} para obtener con buenos rendimientos los productos esperados.

Esquema 4.27

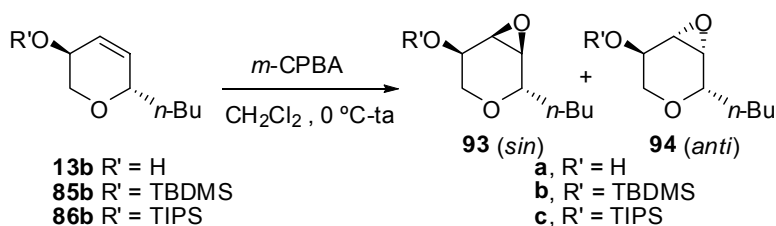


¹⁸⁶ (a) Cramer, F.; Pawelzik, K.; Baldauf, H. J. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1049-1054. (b) Cramer, F.; Baldauf, H. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 370-378.

4.2.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

El estudio de reactividad comenzó con las reacciones de epoxidación sobre los alcoholes 3,6-*trans* **13** y 3,6-*cis* **14**. Se intentó llevar a cabo el proceso utilizando condiciones de epoxidación catalizada por vanadio con $t\text{BuOOH}/\text{VO}(\text{acac})_2$ con objeto de controlar la selectividad *sin* del proceso, pero en todos los casos sólo condujo a la recuperación del sustrato de partida. La epoxidación con *m*-CPBA sobre el alcohol **13b** condujo a una mezcla de diastereoisómeros (Tabla 4.1, entrada 1) con el isómero *sin* **93a** como mayoritario como era de esperar teniendo en cuenta el efecto director del alcohol alílico. Para intentar invertir la selectividad impidiendo la coordinación del reactivo se ensayó el proceso sobre el alcohol protegido como TBDMS **85b** (Tabla 4.1, entrada 2), y sobre el derivado TIPS de mayor volumen estérico **86b** (Tabla 4.1, entrada 3). En ambos casos la selectividad encontrada fue opuesta a la del alcohol libre, pero siempre del mismo orden. No se observó variación en la selectividad aumentando el impedimento estérico al cambiar de TBDMS a TIPS.

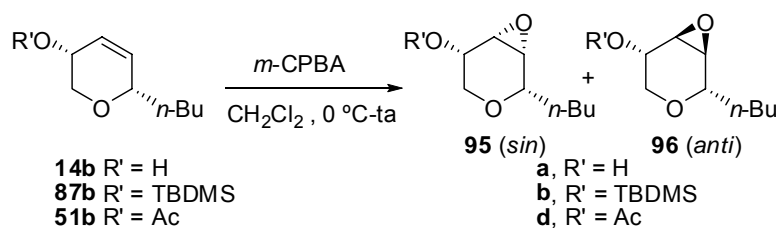
Tabla 4.1. Epoxidación de dihidropiranoles 3,6-*trans*.



Entrada	Sustrato	R'	Relación 93:94	Rto
1	13b	H	88:12	65%
2	85b	TBDMS	23:77	81%
3	86b	TIPS	20:80	76%

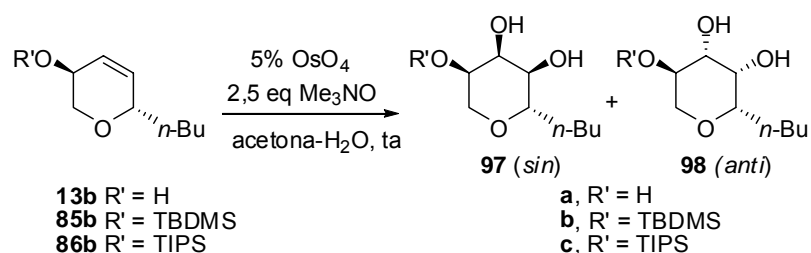
Los resultados para los alcoholes 3,6-*cis* en la reacción de epoxidación están resumidos en la Tabla 4.2. El alcohol libre, al igual que ocurría en la serie *trans* condujo mayoritariamente al producto de epoxidación *sin* **95a** con rendimiento moderado (Tabla 4.2, entrada 1). En el caso del alcohol protegido como éter de silicio se observó una inversión en la selectividad como era esperado, pero ésta fue algo menor que para el alcohol libre (Tabla 4.2, entrada 2). El resultado en el caso del acetato **51b** con un sustituyente de menor volumen, fue inferior al derivado sililado, con una selectividad mínima a favor del producto *anti* (Tabla 4.2, entrada 3).

¹⁸¹ (g) Swift, M. D.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3889-3891.

Tabla 4.2. Epoxidación de dihidropiranoles 3,6-*cis*.


Entrada	Sustrato	R'	Relación 95:96	Rto
1	14b	H	77:23	62%
2	87b	TBDMS	30:70	100%
3	51b	CH ₃ CO	45:55	53%

A continuación se examinó la reacción de dihidroxilación catalizada por OsO₄ para ambos isómeros de nuevo con distinta sustitución en el oxígeno.¹⁵⁹ La dihidroxilación de los alcoholes *trans* condujo a mezclas de diastereoisómeros con selectividades desde 60:40 para el alcohol libre (Tabla 4.3, entrada 1) hasta 21:79 para el sustrato con mayor impedimento estérico **86b** (Tabla 4.3, entrada 3) todos con rendimientos de moderados a buenos.

 Tabla 4.3. Dihidroxilación de dihidropiranoles 3,6-*trans*.


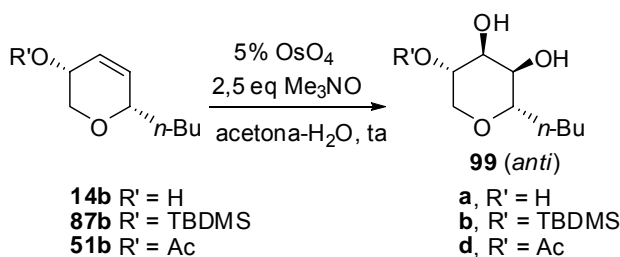
Entrada	Sustrato	R'	Relación 97:98	Rto
1	13b	H	60:40	67%
2	85b	TBDMS	17:83	94%
3	86b	TIPS	21:79	70%

Por el contrario, los isómeros 3,6-*cis* tanto el alcohol libre como los sustratos sustituidos, condujeron únicamente al producto de dihidroxilación *anti* con rendimientos de moderados a excelentes (Tabla 4.4), mostrando el mismo comportamiento que otras

¹⁵⁹ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973-1976.

estructuras descritas en la bibliografía con el mismo patrón de sustitución y que podrían ser accesibles empleando esta metodología como se discutirá más adelante.⁷⁹

Tabla 4.4. Dihidroxilación de dihidropiranoles 3,6-*cis*



Entrada	Sustrato	R'	Rto
1	14b	H	82%
2	87b	TBDMS	100%
3	51b	CH ₃ CO	43%

Los resultados obtenidos para **85b**, **86b**, **14b**, **87b** y **51b** con el producto *anti* como mayoritario se racionalizaron basándose en efectos estéricos. La regla empírica de Kishi predice que la entrada del OsO₄ se produce preferentemente por la cara opuesta al grupo hidroxilo.^{160b,163} Este efecto es más pronunciado en sustratos con hidroxilos en posición pseudoaxial, con mayor impedimento estérico a la aproximación del reactivo, lo que explicaría el resultado observado para **14b** con un hidroxilo en pseudoaxial y sin sustitución voluminosa como **85b**, **86b**, **87b** y **51b**. Sin embargo el resultado obtenido para **13b** asumiendo los mismos factores resultaba inesperado.¹⁶⁴ Como se ha comentado anteriormente se ha descrito que los efectos directores del proceso de dihidroxilación son generalmente estéricos,¹⁶⁰ aunque también se ha sugerido que en algunos sistemas alílicos la estereoquímica del proceso es relativamente insensible a factores estéricos y está gobernada por efectos estereoelectrónicos.¹⁶¹ Como se vio en el Esquema 4.10 se han descrito en la bibliografía resultados similares a los obtenidos para **13b** en los que un sustrato con un hidroxilo en

⁷⁹ Kozikowski, A. P.; Schmiesing, R. J.; Sorgi, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6577-6580.

¹⁶³ (a) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943-3946. (b) Christ, W. J.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947-3950. (c) Cha, J. K.; Kim, N.-S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795.

¹⁶⁴ David, S.; Lubineau, A.; Vatile, J.-M. *Carbohydr. Res.* **1982**, *104*, 41-54.

¹⁶⁰ (a) Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y. D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882. (b) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255. (c) Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096. (d) Vedejs, E.; Dent, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6861-6862.

¹⁶¹ (a) Goldsmith, D. J.; Sakano, I. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2095-2098. (b) Danishefsky, S.; Larson, E.; Springer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1274-1280. (c) Huffman, J. W.; Raveendranath, P. C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5557-5565. (d) Johnson, C. R.; Tait, B. D.; Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5875-5876. (e) Martinelli, M. J.; Peterson, B. C.; Khau, V. V.; Hutchison, D. R.; Leanna, M. R.; Audia, J. E.; Droste, J. J.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2204-2210.

pseudoecuatorial dio como resultado el producto de ataque del reactivo por la misma cara del alqueno que el grupo hidroxilo.¹⁶⁵

El siguiente proceso estudiado fue la alquilación de fosfatos alílicos con organocupratos, por el cual se transferiría la quiralidad del centro oxigenado a la posición alílica dando lugar a productos con un patrón de sustitución complementario, similar al observado en algunos productos de origen natural.⁷¹

Se sometió el fosfato **88b** a diferentes condiciones de reacción con dialquil cupratos, generados a partir de CuCN (Tabla 4.5). Empleando metilcianocuprato, generado a partir del correspondiente Grignard, en combinación con LiCl como aditivo, condiciones conocidas para este tipo de desplazamientos,¹⁷² sólo se recuperó sustrato de partida (Tabla 4.5, entrada 1). La reacción en ausencia de LiCl (Tabla 4.5, entrada 2) no condujo al producto esperado, y en su lugar se obtuvo el producto de sustitución directa del fosfato por bromuro junto con sustrato de partida. El cambio del reactivo organometálico de un Grignard al correspondiente alquilatio no influyó en el resultado del proceso (Tabla 4.5, entrada 3), aunque este cambio junto al uso de CuI en sustitución de CuCN como fuente de cobre, condujo a un 27% del producto esperado de sustitución *anti* S_N2' **100** (Tabla 4.5, entrada 4). Únicamente para estas condiciones pudo aislarse el producto de sustitución, aunque este resultado no fue reproducible.

Tabla 4.5. Alquilación S_N2' de **88b** con dialquil cupratos.

Entrada	R	Condiciones	Rto 100	SP
1	Me	3 equiv MeCu(CN)MgBr 6 equiv LiCl, -78 °C-ta	—	100%
2	Me	3 equiv MeCu(CN)MgBr -78 °C-ta	—	24% ^a
3	<i>n</i> -Bu	3 equiv BuCu(CN)Li -78 °C-ta	—	83%
4	<i>n</i> -Bu	3 equiv Bu ₂ CuLi 0 °C-ta	100 27%	55% ^b

^a Se obtuvo 21% de producto bromado. ^b La fuente de cobre fue CuI

¹⁶⁵ Fakha, G.; Sinou, D. *Molecules* **2005**, *10*, 859-870.

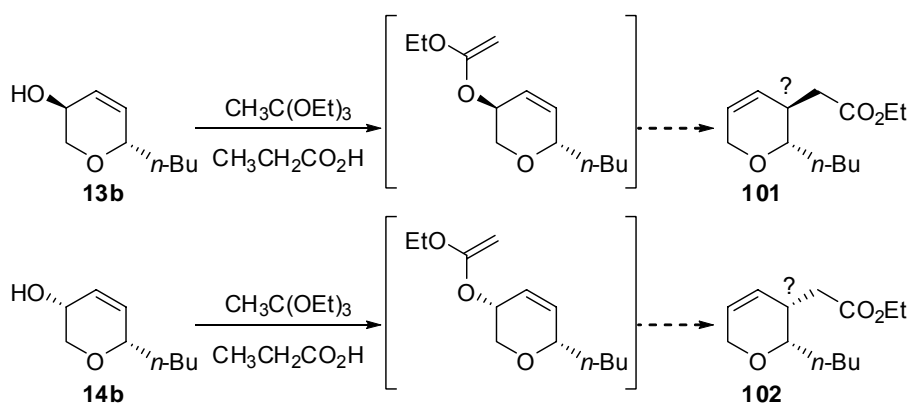
⁷¹ (a) Song, Z.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2199-2202. (b) Van Orden, L. J.; Patterson, B. D.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5784-5793.

¹⁷² Yanagisawa, A.; Nomura, N.; Noritake, Y.; Yamamoto, H. *Synthesis* **1991**, 1130-1136.

Al no obtener buenos resultados con el fosfato alílico, se decidió no preparar el producto isómero de la serie *cis* derivado de **14b**. En su lugar se exploró la síntesis del mesilato análogo, esperando que actuara como un buen grupo saliente,¹⁸⁷ pero a pesar de que la reacción de mesilación transcurría adecuadamente, el producto no resultó lo suficientemente estable para ser aislado.

A la vista de los resultados obtenidos en los procesos S_N2' se decidió abandonar esta aproximación y estudiar la reactividad de **13b** y **14b** en el proceso Claisen-Johnson, con ortoformiato de trietilo en presencia de ácido propiónico, para obtener los correspondientes productos de transposición a través de un acetal de cetena intermedio.¹⁷⁹ Asumiendo una retención total de la configuración en el proceso, y por tanto la transferencia de quiralidad del centro oxigenado a la posición alílica, los productos esperados de la reacción serían los ésteres **101** y **102**. Esto llevaría a dihidropiranos 2,3-disustituídos con estereoquímica tanto *cis* como *trans*, y con funcionalidades interesantes para posteriores transformaciones. Por desgracia no se logró obtener **101** o **102** en las condiciones estudiadas, recuperando mezclas de reacción complejas.¹⁸⁸

Esquema 4.28



Desde el punto de vista sintético el patrón de sustitución de **101** y **102** resultaba muy interesante, por lo que se exploró una ruta alternativa para acceder a estructuras similares. La conversión de **13a-b** y **14b** en los correspondientes acrilatos de metilo, permitiría estudiar la transposición de Claisen en estos sustratos para obtener, tras descarboxilación, los

¹⁸⁷ Marino, J. P.; Viso, A.; Lee, J. D.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P.; Rubio, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 645-653.

¹⁷⁹ (a) Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741-743. For examples applying this methodology, see: (b) Takano, S.; Yamada, O.; Lida, H.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1994**, 592-596. (c) Montero, A.; Mann, E.; Herradón, B. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3063-3073.

correspondientes aldehídos.¹⁷⁶ Se emplearon para la reacción de Claisen condiciones utilizadas en el pasado en nuestro grupo de investigación,¹⁹ y al mismo tiempo se planteó la posibilidad de llevar a cabo la versión nitrogenada del proceso para obtener dihidropiranyl amidas.^{181a-c}

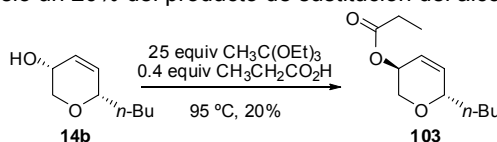
Los acrilatos **89a-b** y **90b** se calentaron en DMF con una cantidad catalítica de BHT para dar lugar a los productos de transposición con total estereoselectividad. El acrilato **89b** condujo al aldehído *trans* **104b** con buen rendimiento (Tabla 4.6, entrada 1), aunque para el isómero con sustitución aromática **89a** sólo pudo obtenerse un 18% de aldehído (Tabla 4.6, entrada 2). En el caso del acrilato **90b** de estereoquímica relativa *cis* la reacción resultó mucho más lenta y el rendimiento fue considerablemente más bajo que para el isómero *trans* (Tabla 4.6, entrada 3).

Tabla 4.6. Transposición de Claisen de los acrilatos **89** y **90**.

Entrada	Sustrato	R	t	104	105
1	89b	<i>n</i> -Bu	45 h	104b 61%	–
2	89a	Ph	28 h	104a 18%	–
3	90b	<i>n</i> -Bu	7 días	–	105b 37%

Para llevar a cabo la reacción aza-Claisen, los sustratos se calentaron en xileno desde 100 a 140 °C. Únicamente para el isómero *trans* **91b** se pudo aislar una pequeña cantidad de la tricloroacetamida **106**, obteniendo para ambos tricloroacetimidatos mezclas complejas de reacción (Esquema 4.29). Es probable que la reacción competitiva fuese la descomposición catalizada por ácido del imidato, y normalmente la adición de K₂CO₃ en el medio podría aumentar el rendimiento del producto de transposición. Desafortunadamente, por problemas de

¹⁸⁸ En la reacción de **14b** se aisló un 20% del producto de sustitución del alcohol por ácido propiónico **103**.



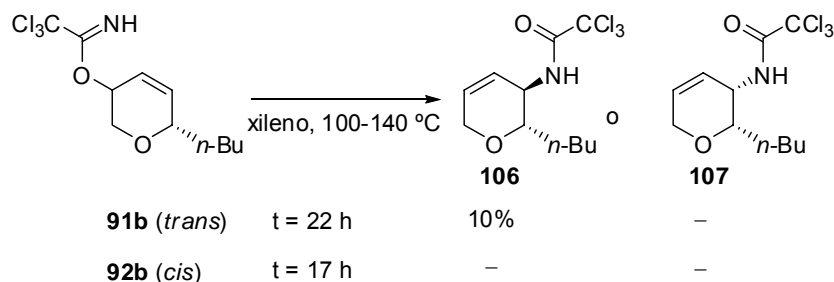
¹⁷⁶ (a) Claisen, B. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166. (b) Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423-1452. (c) Wipf, P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1991; Vol. 5, p 827-874. (d) Martín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.

¹⁹ Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2373-2376.

¹⁸¹ (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597-599. (b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910. (c) Overman, L. E.; Carpenter, N. E. In *Organic Reactions*; Overman, L. E., Ed.; John Wiley & Sons: 2005; Vol. 66, p 1-107.

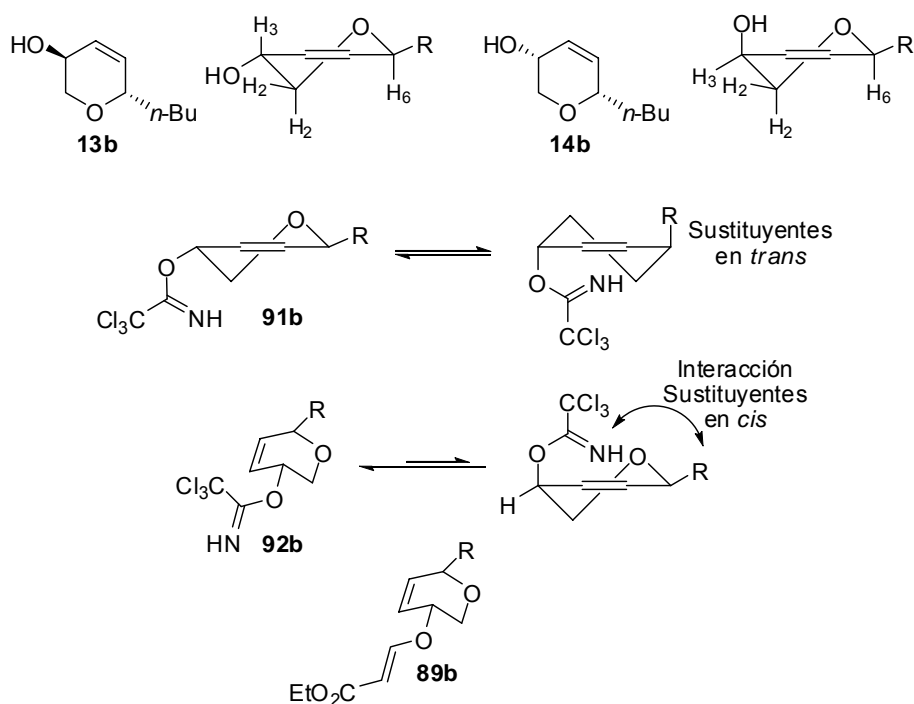
disponibilidad de sustrato, el estudio del proceso en las condiciones modificadas no se pudo llevar a cabo.

Esquema 4.29. Transposición aza-Claisen de los tricloroacetimidatos **91b** y **92b**.



Los resultados obtenidos en ambos procesos muestran la mayor reactividad de los derivados del alcohol *trans* **13b**. El análisis conformacional del alcohol (Capítulo 3, Figura 3.7) muestra la disposición pseudoecuatorial del grupo hidroxilo, mientras que **14b** presenta una disposición pseudoaxial (Figura 4.3). Como se ha indicado anteriormente, en el caso de de la transposición de Overman, el oxígeno del imidato debe adoptar una disposición pseudoaxial para que se produzca la reacción.

Figura 4.3



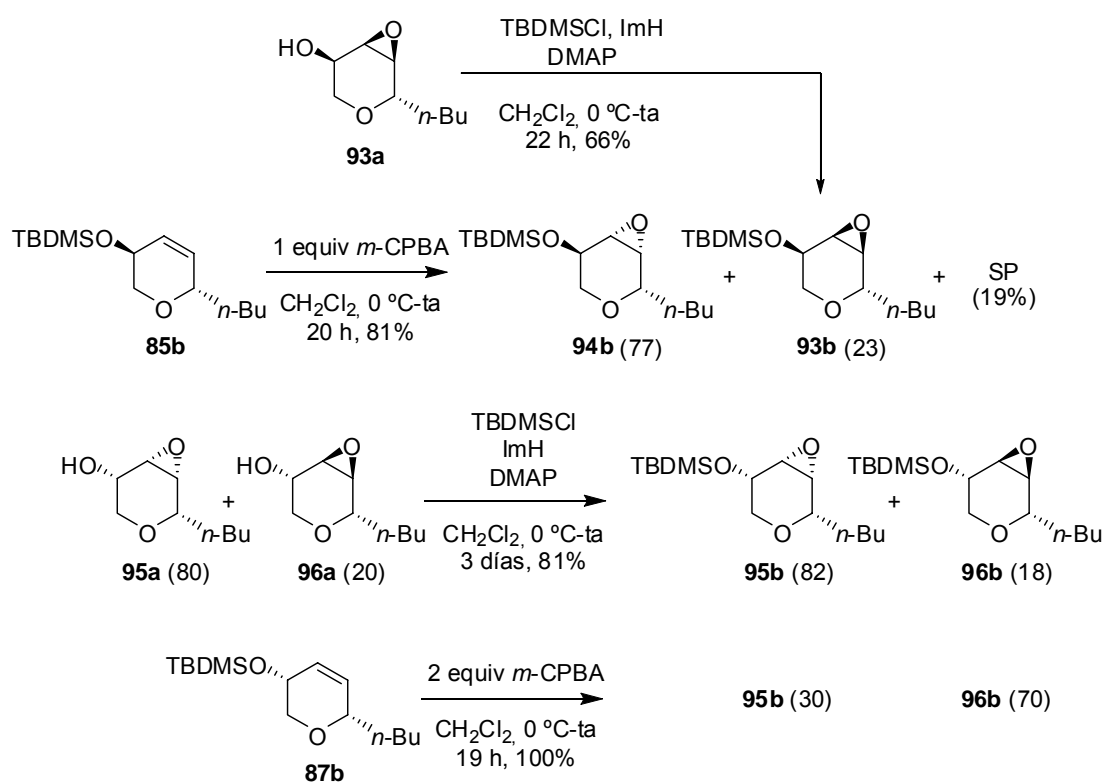
Aunque el alcohol libre *cis* en su confórmero preferido de tipo silla disponga el hidroxilo en pseudoaxial, en los derivados acrilato **89b** e imidato **92b** puede ser que la conformación sea de tipo bote con ambos sustituyentes en pseudoecuatorial para evitar interacciones

desestabilizantes entre ellos. Por tanto se justificaría la menor reactividad de estos sustratos, ya que, en el caso de los isómeros *trans* únicamente se requeriría pasar de un conformero silla a otro para adoptar la conformación reactiva, mientras que en el caso de los sustratos *cis* habría que pasar de un bote a una conformación silla con interacciones de alta energía.

4.2.5. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL.

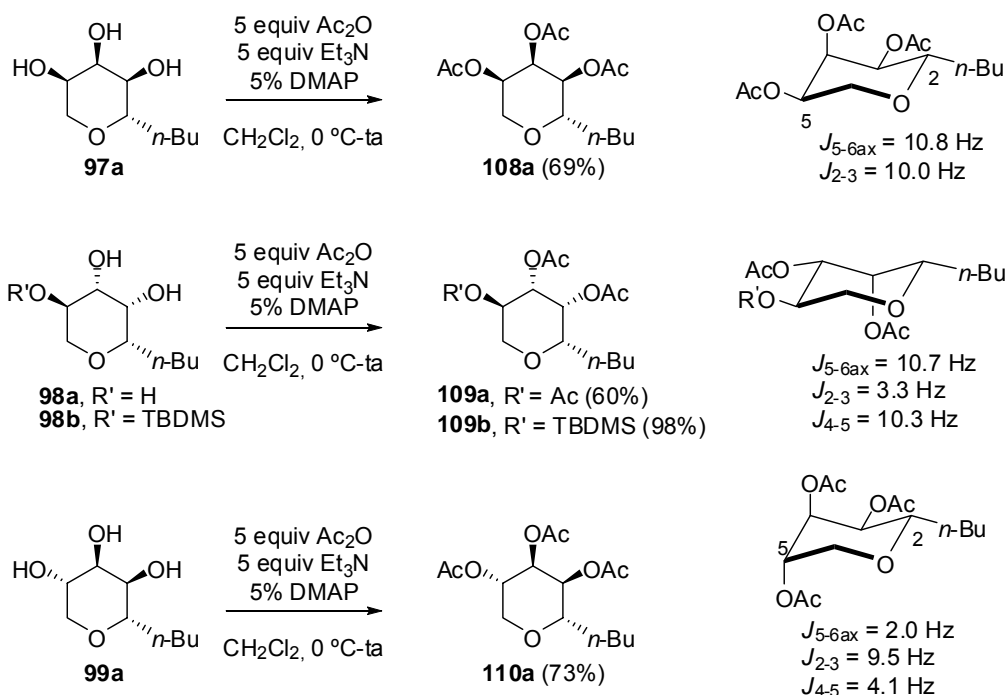
Para confirmar las asignaciones estereoquímicas y correlacionar las estructuras obtenidas en las epoxidaciones se protegieron algunos de los epoxi alcoholes obtenidos. El oxirano **93b** se obtuvo en la epoxidación de **85b** y por sililación con TBDMSCI de **93a**, de la misma manera que una mezcla de **95b** y **96b** se obtenía de la epoxidación de **87b** y también de la sililación de la mezcla de **95a** y **96a** resultante de la epoxidación de **14b** (Esquema 4.30).

Esquema 4.30



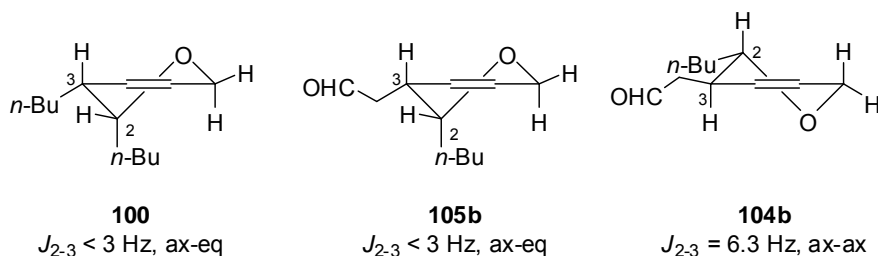
En el caso del diol **98b** y trioles **97a**, **98a** y **99a** obtenidos en las reacciones de dihidroxilación, las estereoquímicas se confirmaron mediante la preparación de los correspondientes di y triacetatos **108a**, **109a-b** y **110a** (Esquema 4.31). Los valores de las constantes de acoplamiento en los espectros ^1H RMN de los acetatos se emplearon para confirmar las estereoquímicas propuestas para los alcoholes precursores.

Esquema 4.31



La estereoquímica de los productos resultantes de las reacciones S_N2' de fosfatos alílicos con cupratos y de las transposiciones de Claisen y Overman, se asignaron tentativamente basándose en las constantes de acoplamiento observadas en los espectros de ¹H RMN (Figura 4.4).

Figura 4.4



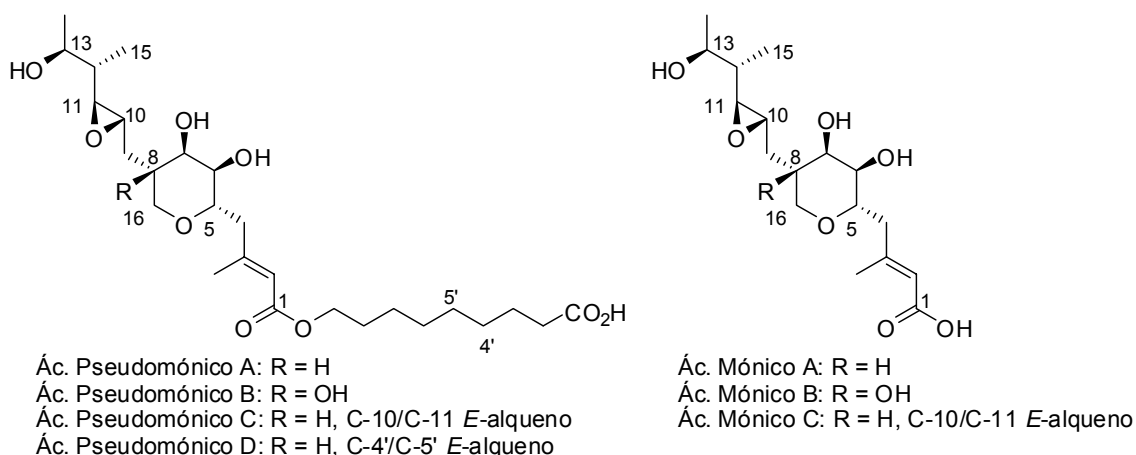
4.3. APLICACIONES SINTÉTICAS: SÍNTESIS TOTAL DEL DESOXIMONATO B DE ETILO.

Con objeto de aprovechar las nuevas funcionalidades creadas en el anillo de pirano, se buscaron posibles objetivos sintéticos que pudieran obtenerse empleando la reactividad de dihidropiranoles estudiada hasta el momento. Un grupo de productos que presentaba una sustitución accesible por esta metodología eran los ácidos Pseudomónicos, con un ciclo de tetrahidropirano tetrasustituido, una funcionalidad de *cis* diol, y dos cadenas laterales funcionalizadas con disposición relativa *cis*.

4.3.1. ANTECEDENTES GENERALES.

Los ácidos Pseudomónicos son una familia de C-glicopiranosidos producidos por una cepa de la bacteria *Pseudomonas fluorescens* que presentan una potente actividad antibiótica frente a bacterias aerobias gram-positivas.¹⁸⁹ El ácido Pseudomónico A (Figura 4.5) se emplea clínicamente como antibacteriano de uso tópico (Bactroban). Esta potente actividad unida a su interesante estructura han hecho que esta familia de compuestos despierten el interés de múltiples grupos lo que ha llevado al desarrollo de multitud de aproximaciones sintéticas en las últimas dos décadas.¹⁹⁰

Figura 4.5



Los cuatro ácidos Pseudomónicos están relacionados estructuralmente, ya que todos presentan un tetrahidropirano α -*cis* disustituido en las posiciones C-5 y C-8, así como grupos hidroxilo β -*cis* en C-6 y C-7. El ácido Pseudomónico B presenta un centro oxigenado adicional en C-8, mientras que en el ácido Pseudomónico C el oxirano en C-10 y C-11 es sustituido por un alqueno *E*. En el caso del derivado D, la estructura es similar a la del ácido Pseudomónico A, excepto por un doble enlace *E* entre las posiciones C-4' y C-5'. Los ácidos carboxílicos derivados de estas estructuras, los ácidos mónicos, representan los metabolitos mayoritarios observados in vivo. Los ésteres alquílicos de ambos grupos de compuestos se denominan pseudomonatos y monatos respectivamente y frecuentemente han sido objetivos clave en los estudios sintéticos y de actividad biológica de estos compuestos.

¹⁸⁹ (a) Badder, C.; Garre, C. *Corresp.-Bl. Sweiz. Aerzte* **1887**, 17, 385. (b) Fuller, A. T.; Mellows, G.; Woolford, M.; Banks, G. T.; Barrow, K. D.; Chain, E. B. *Nature* **1971**, 234, 416-417.

¹⁹⁰ Para una revision, véase: (a) Class, Y. J.; DeShong, P. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1843-1857 y referencias allí citadas. Para otras síntesis y aproximaciones sintéticas, véase: (b) Balog, A.; Yu, M. S.; Curran, D. P. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 935-944. (c) Khan, N.; Xiao, H. Y.; Zhang, B.; Cheng, X. H.; Mootoo, D. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8303-8312. (d) McKay, C.; Simpson, T. J.; Willis, C. L.; Forrest, A. K.; O'Hanlon, P. J. *Chem. Commun.* **2000**, 1109-1110. (e) Sugawara, K.; Imanishi, Y.; Hashiyama, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4529-4535. (f) Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3359-3361. (g) Honda, T.; Kimura, N. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4567-4570.

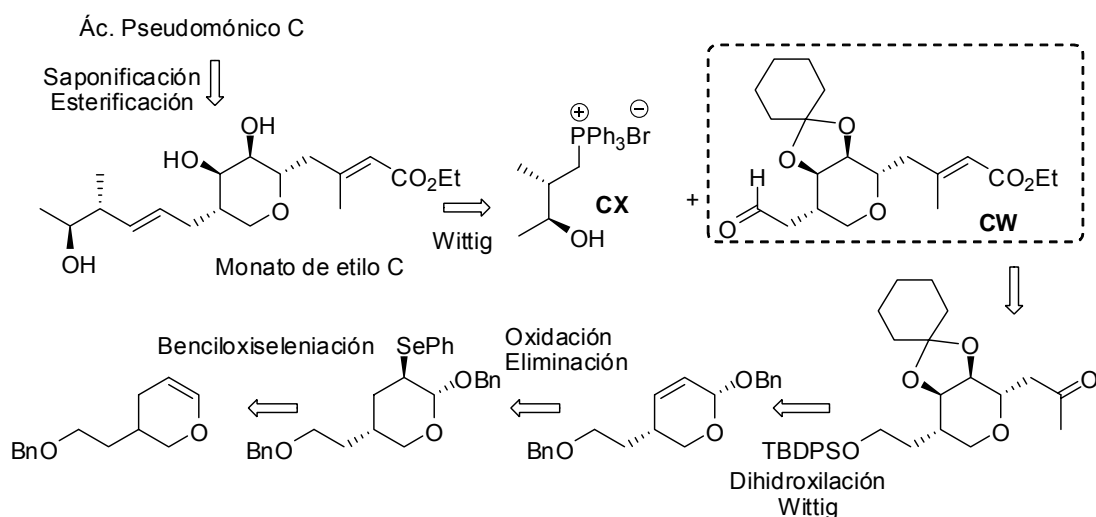
La creación del esqueleto de tetrahidropirano se ha llevado a cabo empleando distintas estrategias como el uso de carbohidratos, reacciones Diels-Alder o a partir de precursores acíclicos. Los nuevos estereocentros se han establecido con distintas aproximaciones, transposiciones de Claisen, alquilaciones catalizadas por Pd o procesos radicálicos. Las cadenas laterales α -*cis* se han homologado aplicando procesos como acoplamiento de tipo Wittig o reacciones de Julia.

Son muchas y variadas las aproximaciones a la síntesis de estos compuestos, descritas en la bibliografía. A continuación se muestran algunos de los ejemplos representativos que pueden ilustrar las diferentes metodologías empleadas.

En 1980 Kozikowski y col. publicaron la primera síntesis del ácido Pseudomónico C, en la que las transformaciones clave incluían una benciloxiseleniación para preparar el precursor de un dihidropirano α -*cis* sustituido y una olefinación de Wittig para elongar la cadena lateral en C-8 y obtener el alqueno *E* en C-10/C-11 (Esquema 4.32).⁷⁹

Esquema 4.32

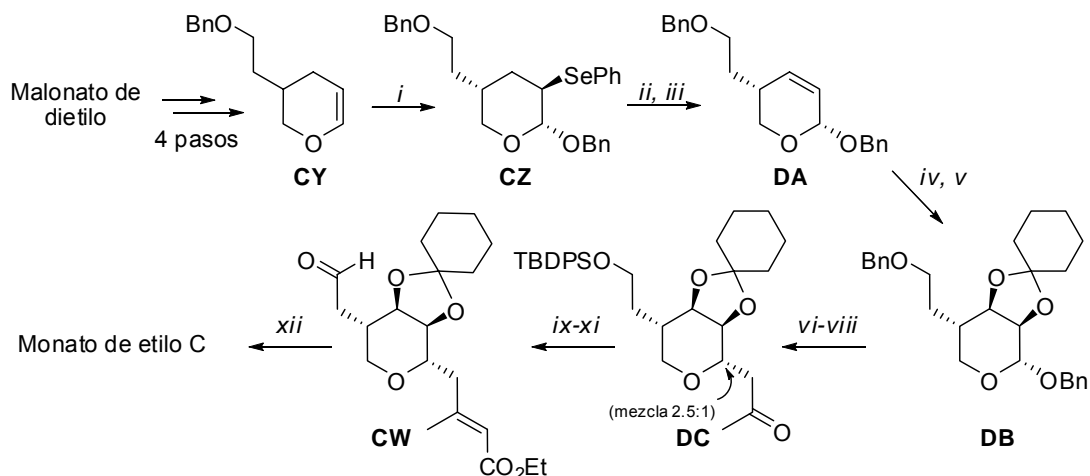
Kozikowski y col. *J. Am. Soc.* **1980**



Tras la benciloxiseleniación de **CY** (obtenido en 4 pasos a partir de malonato de dietilo), se obtuvo el intermedio **CZ** sobre el que llevó a cabo la oxidación y eliminación del selenóxido para obtener el alqueno **DA** (Esquema 4.33). La dihidroxilación selectiva y protección del diol condujo a **DB** que tras desprotección, protección selectiva del alcohol primario y reacción de Wittig dio lugar al intermedio **DC**. Mediante reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, desprotección y oxidación se obtuvo el aldehído **CW**, importante en diferentes aproximaciones sintéticas posteriores. Tras reacción de Wittig con el iluro **CX** (preparado en 4 pasos a partir del ácido tíglico) se obtuvo el Monato de etilo C que se transformó en el ácido Pseudomónico C.

⁷⁹ Kozikowski, A. P.; Schmiesing, R. J.; Sorgi, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6577-6580.

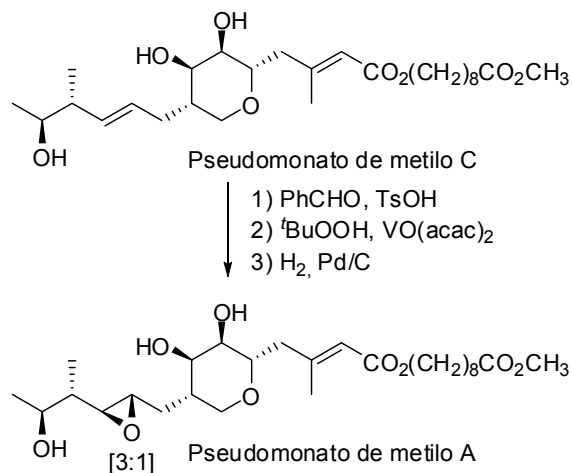
Esquema 4.33



i. PhSeCl, BnOH, Et₃N, THF, ta, 76% (mezcla 2.5:1). ii. NaIO₄, NaHCO₃, MeOH/H₂O. iii. CaCO₃, reflujo, CCl₄, 100% (2 pasos). iv. OsO₄, Me₃NO, acetona-H₂O. v. ciclohexanona, *p*-TsOH, 95% (2 pasos). vi. H₂, 10% Pd/C, EtOH, 92%. vii. TBDPSCI, ImH, DMF (mezcla α/β 85:15). viii. CH₃COCH=PPh₃, MeCN, 170 °C, 74% (mezcla 2.5:1). ix. NaH, (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, THF, 97% (*E:Z* 80:20), x. TBAF, THF, 90%. xi. PCC, CH₂Cl₂, 76%. xii. a) CX. b) 50% AcOH.

Por otra parte, Kozikowski y col. examinaron la epoxidación de Pseudomonato de metilo C para transformarlo en el derivado Pseudomonato A, encontrando que las mejores condiciones implicaban la protección del diol, epoxidación con ^tBuOOH/VO(acac)₂ e hidrogenación, para dar una mezcla [3:1] a favor del epóxido con la esteoquímica adecuada (Esquema 4.34).¹⁹¹ Hasta el momento este es el método más eficiente para la conversión de ácido Pseudomónico C en derivados de ácido Pseudomónico A.

Esquema 4.34

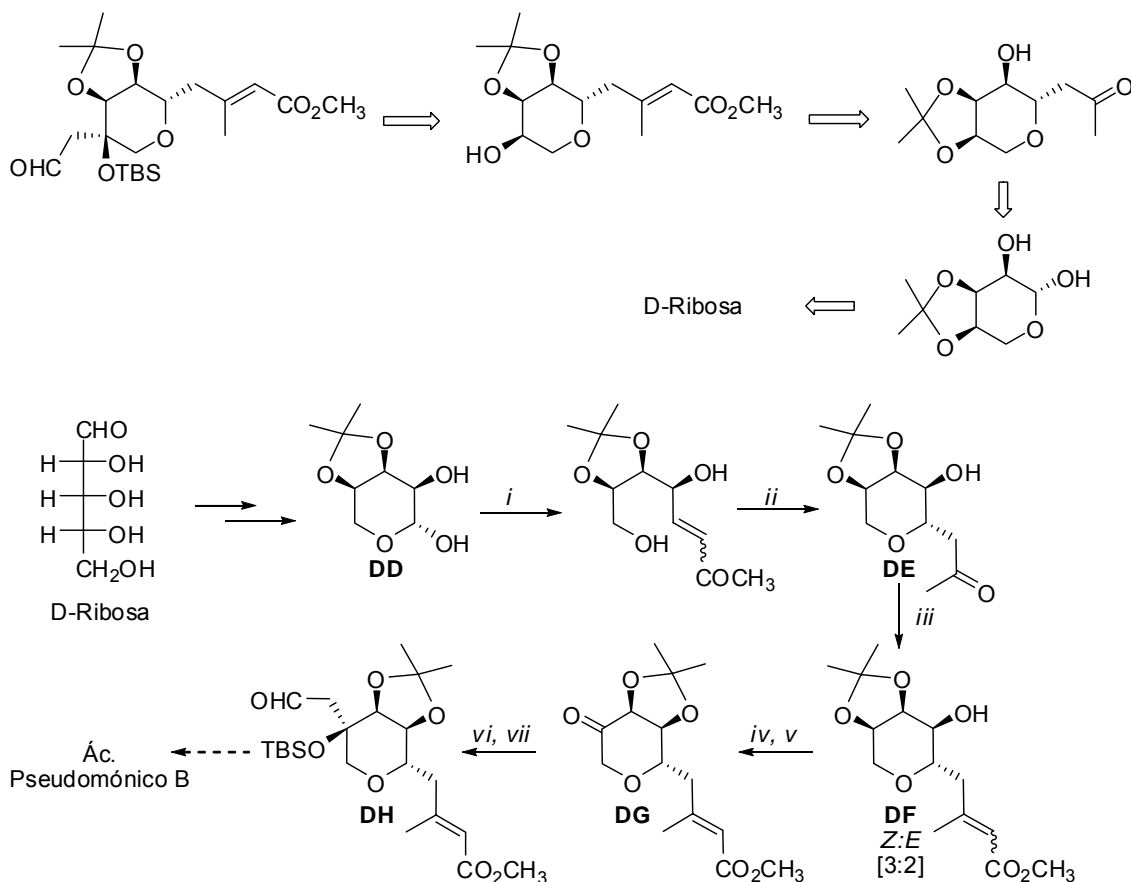


¹⁹¹ Kozikowski, A. P.; Schmiesing, R. J.; Sorgi, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2059-2062.

En 1982 *Schönenberger y col.* describieron la primera síntesis enantioselectiva de precursores de ácidos Pseudomónicos a partir de carbohidratos (Esquema 4.35).¹⁹²

Esquema 4.35

Schönenberger y col. Helv. Chim. Acta 1982



i. $\text{MeCOCH}=\text{PPh}_3$, MeCN, reflujo. ii. NaOMe, 0 °C, 70%. iii. $\text{MeOCOCH}=\text{PPh}_3$, MeCN, reflujo. iv. 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH, 50%. v. DMSO, Ac_2O , 95%. vi. Li-etilidenciclohexilamina, THF. vii. TBDMSOTf.

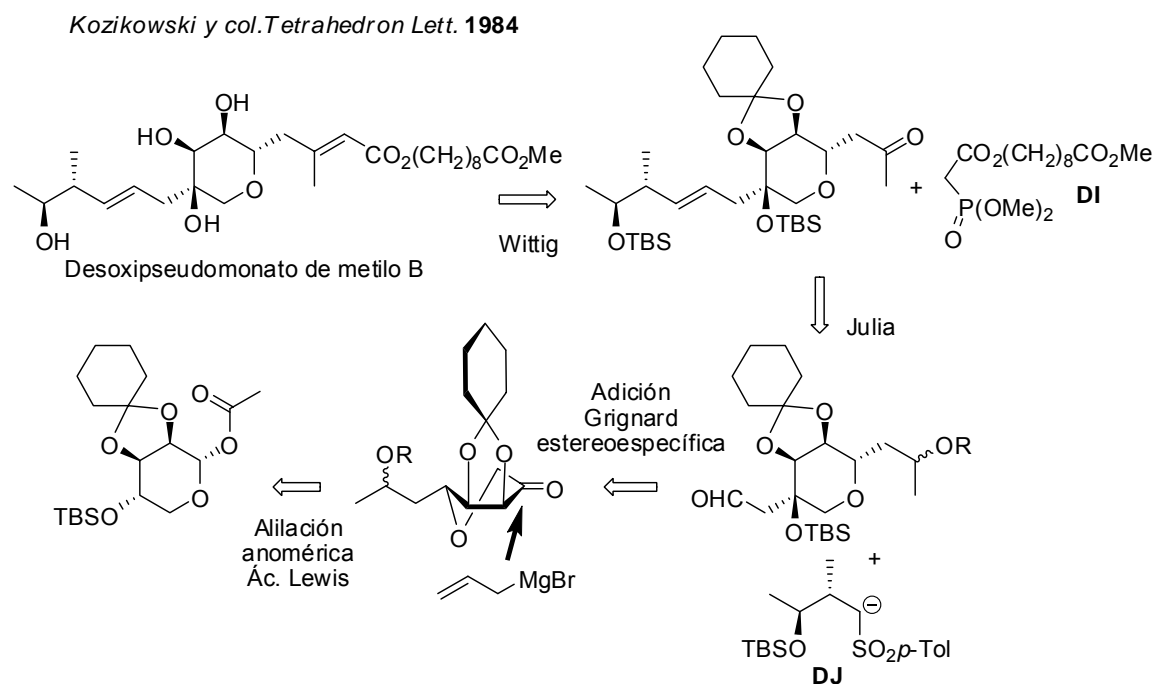
Partiendo de D-ribosa se preparó el acetal conocido **DD**, y el centro anomérico se transformó en lo que sería C-5 del producto final mediante el procedimiento Wittig descrito por *Kozikowski* para obtener **DE**.⁷⁹ La cetona obtenida se homologó de nuevo mediante una reacción de Wittig obteniéndose **DF** como una mezcla 3:2 de isómeros *E/Z*. Para instalar la cadena en C-8 después de la transposición del acetal, se oxidó el alcohol libre a la cetona **DG** y sobre ésta se llevó a cabo una condensación aldólica estereo- y regioselectiva con una amina para obtener tras hidrólisis el aldehído del producto final **DH**. Los autores esperaban poder

¹⁹² (a) Schönenberger, B.; Summermatter, W.; Ganter, C. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 2333-2337. Para otras aproximaciones basadas en carbohidratos, véase: (b) Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Shing, T. K. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3661-3664 y referencias allí citadas. (c) Beau, J. M.; Aburaki, S.; Pougny, J. R.; Sinäy, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 621-622. (d) Keck, G. E.; Kachensky, D. F.; Enholm, E. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4317-4325.

convertir este intermedio avanzado en el ácido Pseudomónico B mediante el mismo proceso de homologación empleado por *Kozikowski* pero hasta la fecha esta transformación no se ha descrito.

La metodología desarrollada por *Schönenberger* es una de las dos únicas síntesis que incorpora el hidroxilo en C-8 para la preparación del ácido Pseudomónico B. La otra aproximación, de nuevo desarrollada por *Kozikowski y col.* desde L-Lixosa, construía la cadena lateral en C-5 mediante una secuencia alilación anomérica catalizada por ácido de Lewis, oximercuriación-desmercuriación, oxidación y reacción de Wittig con **DI** para dar una mezcla 4:1 de los isómeros *E/Z* del producto final (Esquema 4.36).¹⁹³

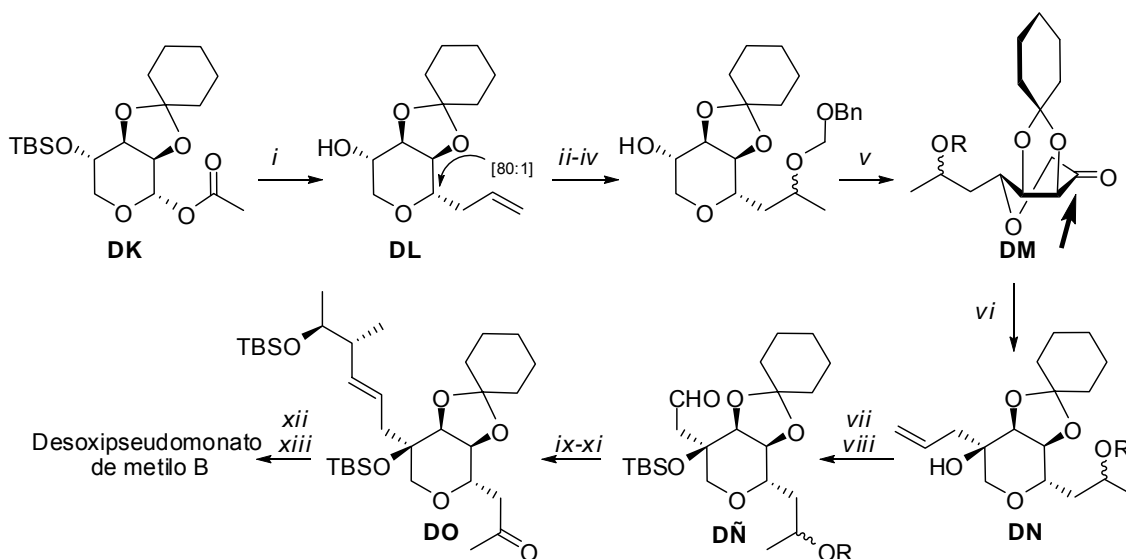
Esquema 4.36



La síntesis se comenzó a partir de L-lixosa, preparando el acetato conocido **DK** que tras reacción con aliltrimetilsilano en presencia de BF₃·OEt₂ condujo a una mezcla 80:1 de diastereoisómeros con **DL** como mayoritario (Esquema 4.37). Tras la reprotectión del alcohol, se llevó a cabo una secuencia de oximercuriación-desmercuriación, protección del alcohol obtenido y desprotección del alcohol del ciclo, que posteriormente se oxidó para obtener la cetona **DM**. La cadena lateral en C-8 se introdujo mediante adición estereoespecífica de un Grignard sobre la cetona **DM**, que se produjo por ataque axial debido a razones tanto estéricas como electrónicas para dar lugar a un único isómero **DN**. Después de proteger el alcohol terciario, se llevó a cabo la ruptura oxidante del doble enlace para obtener el aldehído **DÑ** que se sometió a una olefinación de Julia con el anión **DJ**. La desprotección del alcohol secundario, seguida de oxidación a cetona dio lugar a la estructura **DO** que por reacción de Wittig con **DI**

condujo a **DO**. El producto final, desoxipseudomonato de metilo B, se alcanzó tras desprotección de los grupos hidroxilo, en un total de 21 etapas lineales desde el azúcar de partida (29 pasos totales).

Esquema 4.37



i. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, MeCN, 85%, (mezcla 80:1). *ii.* TBDMSCl, ImH, DMAP, DMF. *iii.* a) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, ác. canforsulfónico, THF/ H_2O . b) NaBH_4 (mezcla 3:1 de diastereoisómeros). *iv.* a) BnOCH_2Cl , DIPEA, CH_2Cl_2 . b) TBAF, THF, 85% (2 pasos). *v.* CrO_3 :piridina, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ac}_2\text{O}$, 95%. *vi.* $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$. *vii.* TBDSMSOTf, 2,6-lutidina. *viii.* OsO_4 , NaIO_4 , 87% (2 pasos). *ix.* a) **DJ**. b) 5% Na-Hg. *x.* Li, NH_3 , 95%. *xi.* CrO_3 :piridina, Ac_2O , 100%. *xii.* **DI**, NaH, 85% (mezcla *E:Z* 4:1). *xiii.* a) TBAF, THF, 3 días. b) Dowex-50W, MeOH, THF.

La síntesis formal total del ácido Pseudomónico A descrita por *Raphael y col.* empleaba una apertura catalizada por Pd de una lactona bicíclica racémica que contenía la cadena lateral en C-5 (Esquema 4.38).¹⁹⁴ La lactona bicíclica intermedia **DP** así como su regioisómero han sido empleadas por otros grupos para preparar ácidos Pseudomónicos.^{192b,195} Los autores proponen dos estrategias alternativas para la síntesis de este intermedio clave, la primera mediante adición de Michael de un alcóxido a una γ -lactona y la segunda utilizando una yodolactonización sobre un pirano para obtener el sistema bicíclico con fusión 5,6.

¹⁹³ Kozikowski, A. P.; Sorgi, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2085-2088.

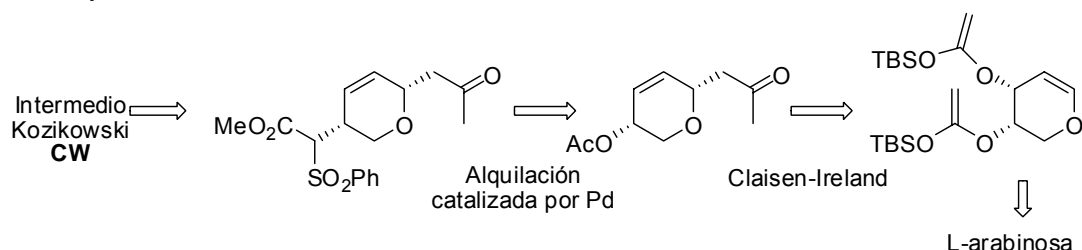
¹⁹⁴ (a) Raphael, R. A.; Stibbard, J. H. A.; Tidbury, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2407-2410. (b) Jackson, R. F. W.; Raphael, R. A.; Stibbard, J. H. A.; Tidbury, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2159-2164.

¹⁹⁵ White, J. D.; Theramongkol, P.; Kuroda, C.; Engbrecht, J. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5909-5921.

alílica catalizada por Pd (Esquema 4.40).¹⁹⁷ Los autores predijeron que debido a factores estéricos, la alquilación se produciría regioselectivamente sobre la posición del acetato, y en efecto se obtuvo un único sulfonil ester como producto de reacción, que posteriormente fue reducido para dar un cetoester que se transformó en el intermedio de Kozikowski **CW**.

Esquema 4.40

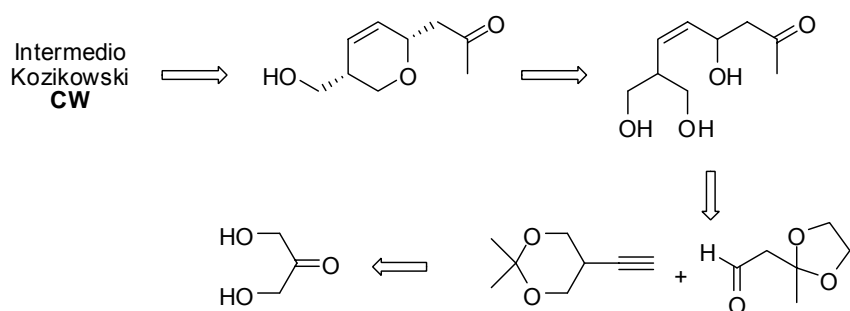
Curran y col. *Tetrahedron Lett.* **1984**



Una aproximación en la que el anillo de pirano se forma a partir de un precursor acíclico es la descrita por Bates y col. donde mediante ciclodeshidratación de un triol funcionalizado con un alto nivel de estereocontrol, se obtuvo el ciclo C-5/C-8 *cis*-dihidropirano (Esquema 4.41).¹⁹⁸ Partiendo de dihidroxiacetona se preparó el triol precursor en ocho pasos, pasando por un intermedio de tipo acetónido que se condensó con un aldehído para obtener un aducto que tras reducción condujo al triol buscado. La ciclación se produciría vía β -eliminación de agua del triol para dar la correspondiente dienona α , β , γ , δ intermedia, seguida de adición de Michael del alcohol.

Esquema 4.41

Bates y col. *J. Org. Chem.* **1986**



Williams y col. al igual que otros grupos anteriormente también aprovecharon la estereoquímica absoluta de derivados de carbohidratos para preparar el ácido Pseudomónico

¹⁹⁶ Snider, B. B.; Phillips, G. B.; Cordova, R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3003-3010.

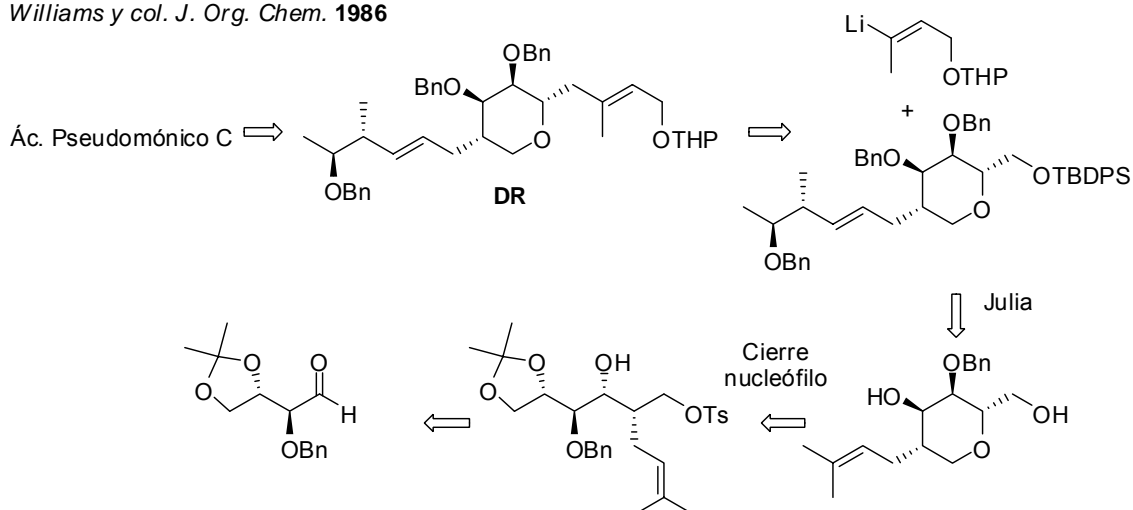
¹⁹⁷ Curran, D. P.; Suh, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4179-4182.

¹⁹⁸ Bates, H. A.; Farina, J.; Tong, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2637-2641.

C.¹⁹⁹ A diferencia de otras síntesis anteriores, en esta estrategia el anillo de pirano se creaba hacia el final de la secuencia (Esquema 4.42) con un paso clave que implicaba el cierre nucleófilo de un precursor acíclico conteniendo los 4 estereocentros contiguos. La cadena lateral en C-8 fue homologada por reacción de Julia mientras que para la elongación de la cadena en C-5 se empleó la condensación de un aldehído con un vinilitio. Tras la transformación del alcohol resultante en bromuro y reducción se obtuvo el intermedio avanzado **DR** que se transformó fácilmente para completar la síntesis del ácido Pseudomónico C.

Esquema 4.42

Williams y col. *J. Org. Chem.* **1986**



En otra síntesis total del ácido Pseudomónico C, *Barrish y col.* emplearon la cadena lateral en C-5 de un ciclopenteno quiral como base para construir los otros tres estereocentros contiguos (Esquema 4.43).²⁰⁰ La información estereoquímica de C-5 se transfirió a C-8 a través de C-6. El estereocentro en C-6 se creó mediante una secuencia de bromolactonización-reducción y epoxidación. Se llevó a cabo la expansión del ciclo con un proceso Baeyer-Villiger con apertura del epóxido y se transformó el intermedio para llevar a cabo la variante Eschenmoser de la transposición de Claisen, pasando el alcohol alílico de C-6 a C-8 con retención de la configuración. La homologación de la cadena lateral en C-8 se realizó a través de un proceso Claisen-Ireland del acetato alílico adecuado.

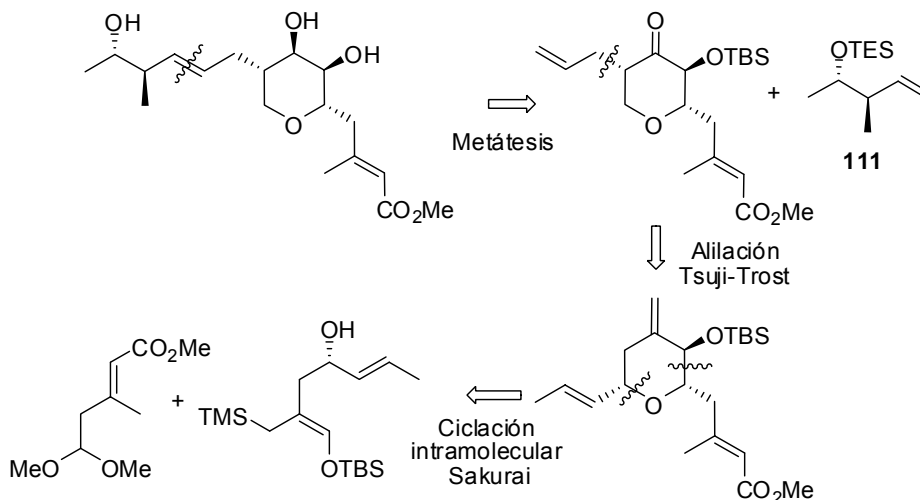
¹⁹⁹ Williams, D. R.; Moore, J. L.; Yamada, M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3916-3918.

²⁰⁰ (a) Barrish, J. C.; Lee, H. L.; Baggiolini, E. G.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1372-1375. (b) Barrish, J. C.; Lee, H. L.; Mitt, T.; Pizzolato, G.; Baggiolini, E. G.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4282-4295.

intramolecular modificada como paso clave para la creación del anillo de tetrahidropirano (Esquema 4.45).²⁰³

Esquema 4.45

Markó y col. *Org. Lett.* **2006**

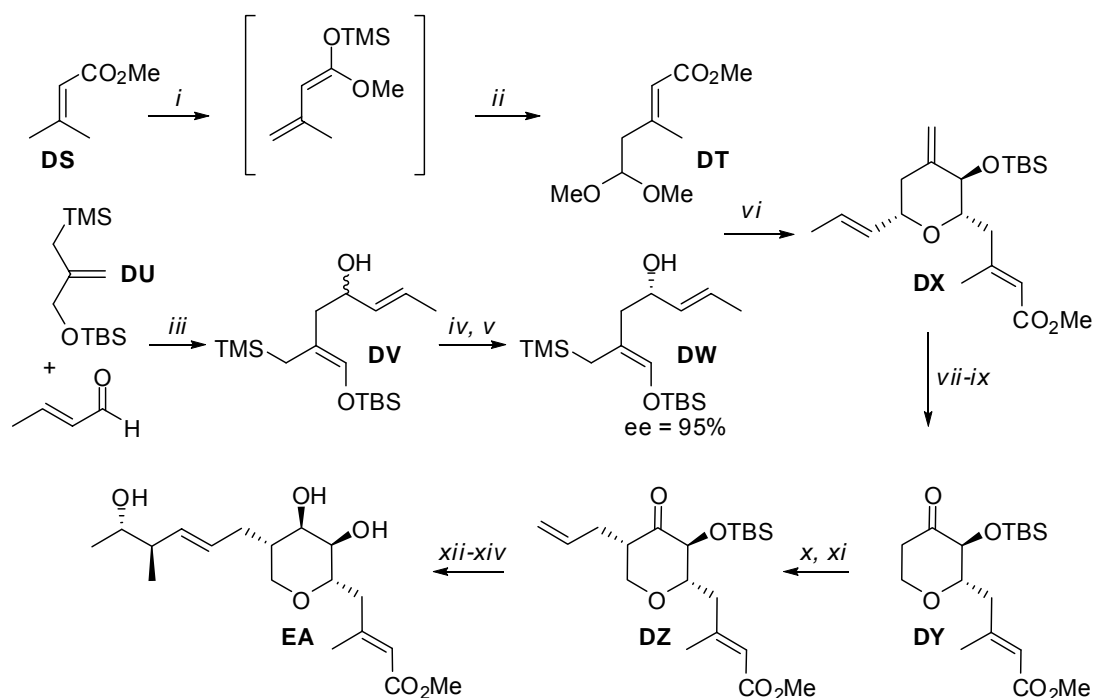


La síntesis de los fragmentos para llevar a cabo la reacción de Sakurai, comenzó por una parte desde el ester acrílico **DS** que se transformó cuantitativamente en el correspondiente enol sililado y posteriormente se acopló con ortoformiato de trietilo para obtener **DT** (Esquema 4.46). Por otro lado a partir del alilsilano **DU** y crotonaldehído mediante una reacción énica se obtuvo **DV** como mezcla racémica. La secuencia de oxidación-reducción, condujo al alcohol **DW** con alta selectividad. La ciclación Sakurai énica intramolecular modificada de las estructuras **DT** y **DW** dio lugar a la formación del anillo de tetrahidropirano. El intermedio **DX** se transformó en **DY** mediante bisepoxidación, ruptura oxidante de los epóxidos y descarbonilación del aldehído intermedio. Mediante una alilación asimétrica catalizada por Pd se introdujo selectivamente en posición axial la cadena lateral en C-8 que se homologó mediante reacción de metátesis con el fragmento **111**, sintetizado en 4 pasos desde (S)-3-hidroxibutirato de etilo. La reducción de la cetona y desprotección de los hidroxilos condujo al producto final **EA** en 14 etapas lineales, 18 pasos totales.

X.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1628-1629. (h) Schmidt, B.; Nave, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7364-7369.

²⁰³ (a) Markó, I. E.; Plancher, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5259-5262. (b) van Innis, L.; Plancher, J. M.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6111-6114.

Esquema 4.46

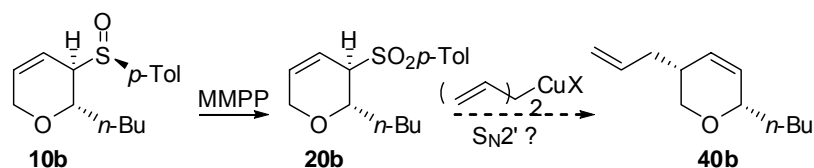


4.3.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.²⁰⁴

La primera aproximación que se planteó para acceder a estas estructuras, surgió de los resultados iniciales obtenidos en el estudio de reacciones $\text{S}_{\text{N}}2'$ sobre alil sulfonas **20** y alil sulfoximinas **34** y **35** con dialquil cupratos en los que se formaban los productos esperados de sustitución γ . Se consideró la posibilidad de sintetizar una estructura de tipo **40b** que pudiera servir de modelo para el estudio de dos de los pasos clave de el esquema sintético que se planteaba (Esquema 4.47). Por un lado permitiría explorar la reacción de metátesis para elongar la cadena en C-8 y por otra parte estudiar la dihidroxilación selectiva del doble enlace del anillo de pirano. Este último proceso, suponía una tarea complicada ya que habría que evitar el problema de la regioselectividad, pero en caso de que fuera posible, daría acceso a la estructura del ácido Pseudomónico C.

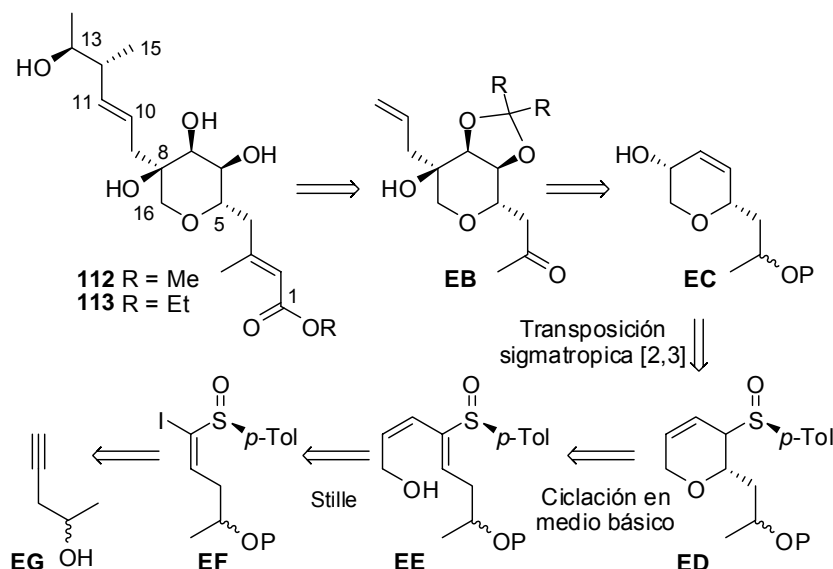
²⁰⁴ Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4167-4169.

Esquema 4.47



Desafortunadamente, como se vio en el Capítulo 2, no fue posible introducir un resto alilo sobre los sustratos sulfona o sulfoximina mediante esta metodología, por lo que se decidió abandonar esta ruta y explorar vías alternativas. En su lugar se decidió aprovechar la alta estereoselectividad de 3-dihidropiranoles en la reacción de dihidroxilación, y se consideró desarrollar una aproximación a la síntesis del ácido Pseudomónico B, que presentaba un centro oxigenado adicional en la misma posición que los alcoholes obtenidos en el estudio de dihidroxilación. Comparativamente hay pocas aproximaciones sintéticas que incorporen el hidroxilo en C-8 para la síntesis del ácido Pseudomónico B y compuestos relacionados,^{192a,193} por lo que se planteó llevar a cabo la síntesis de estos derivados a partir de un intermedio de tipo sulfinil dihidropirano con la funcionalidad adecuada en C-2, empleando como paso clave una transposición sigmatrópica [2,3] para crear la funcionalidad hidroxilo en C-8 y aprovechar la reactividad del alcohol alílico en el proceso de dihidroxilación. El esquema retrosintético planteado para la síntesis de desoximonato de metilo y de etilo B **112** y **113** (Esquema 4.48) implicaba la homologación de la cadena lateral en C-8 mediante un proceso de metátesis sobre el intermedio avanzado **EB** y una reacción Wittig o Horner-Wadsworth-Emmons para construir la cadena en C-5.

Esquema 4.48

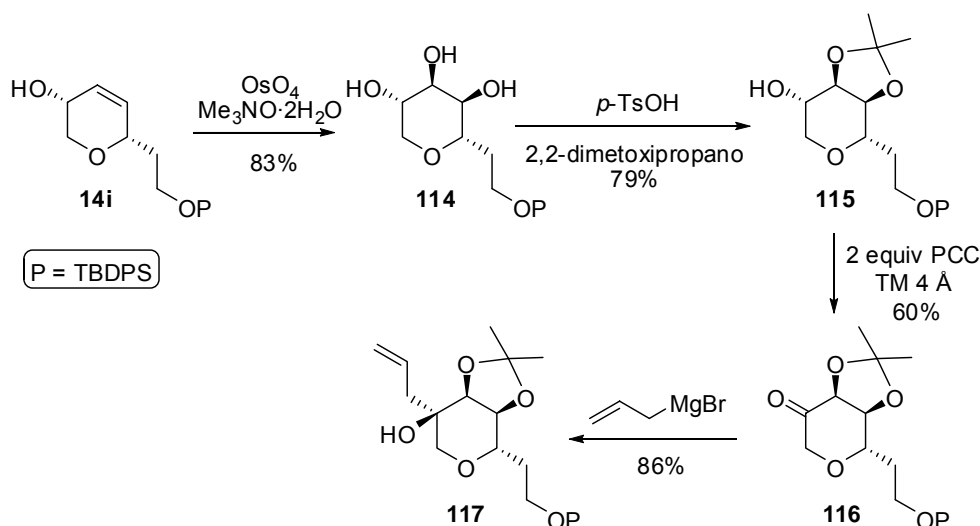


¹⁹² (a) Schöenberger, B.; Summermatter, W.; Ganter, C. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 2333-2337.

La reacción de metátesis en presencia de un grupo hidroxilo libre en C-8, similar a la empleada por Markó,²⁰³ suponía un paso complicado y a la vez una solución interesante para homologar la cadena lateral. El precursor del intermedio **EB** sería el alcohol alílico **EC**, resultante de la transposición sigmatrópica [2,3] del alil sulfóxido **ED**. Este sulfínal dihidropirano resultaría de la ciclación en medio básico del dienil sulfóxido **EE**, que se prepararía a partir de 4-pentin-2-ol **EG** a través del vinil sulfóxido **EF** por acoplamiento de Stille con el correspondiente vinil estannano.

Como se vio en el Capítulo 3, para la síntesis formal de *ent*-Disiherbaina se emplearon sustratos similares, y al tener disponible un intermedio similar a **EC** se pudo llevar a cabo un estudio preliminar para comprobar la viabilidad de la secuencia para transformar **EC** en **EB**. Así, se pudo transformar el alcohol **14i** mediante dihidroxilación estereoselectiva y protección del diol como isopropilidén acetal en el intermedio **115**. La oxidación del alcohol secundario seguida de adición de bromuro de alilmagnesio a la cetona condujo a **117** como único isómero. El buen resultado obtenido con el modelo, llevó al desarrollo de una secuencia similar para acceder a **EC** desde el sustrato de partida adecuado.

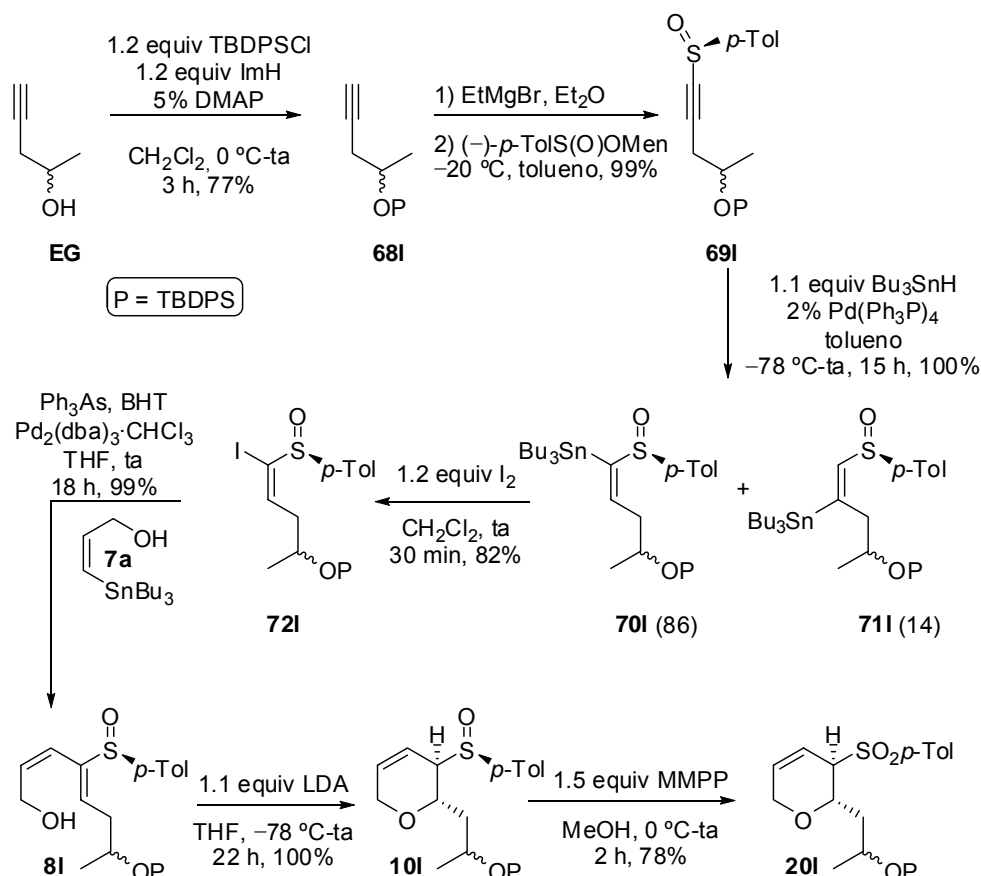
Esquema 4.49



La síntesis comenzó a partir del alquino comercial 4-pentin-2-ol **EG** (Esquema 4.50) mediante protección del producto racémico con TBDPSCI y reacción del alquino resultante **68I** con EtMgBr y $(-)-p$ -toluensulfonato de mentilo para obtener el alquínal sulfóxido **69I**.

¹⁹³ Kozikowski, A. P.; Sorgi, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2085-2088.

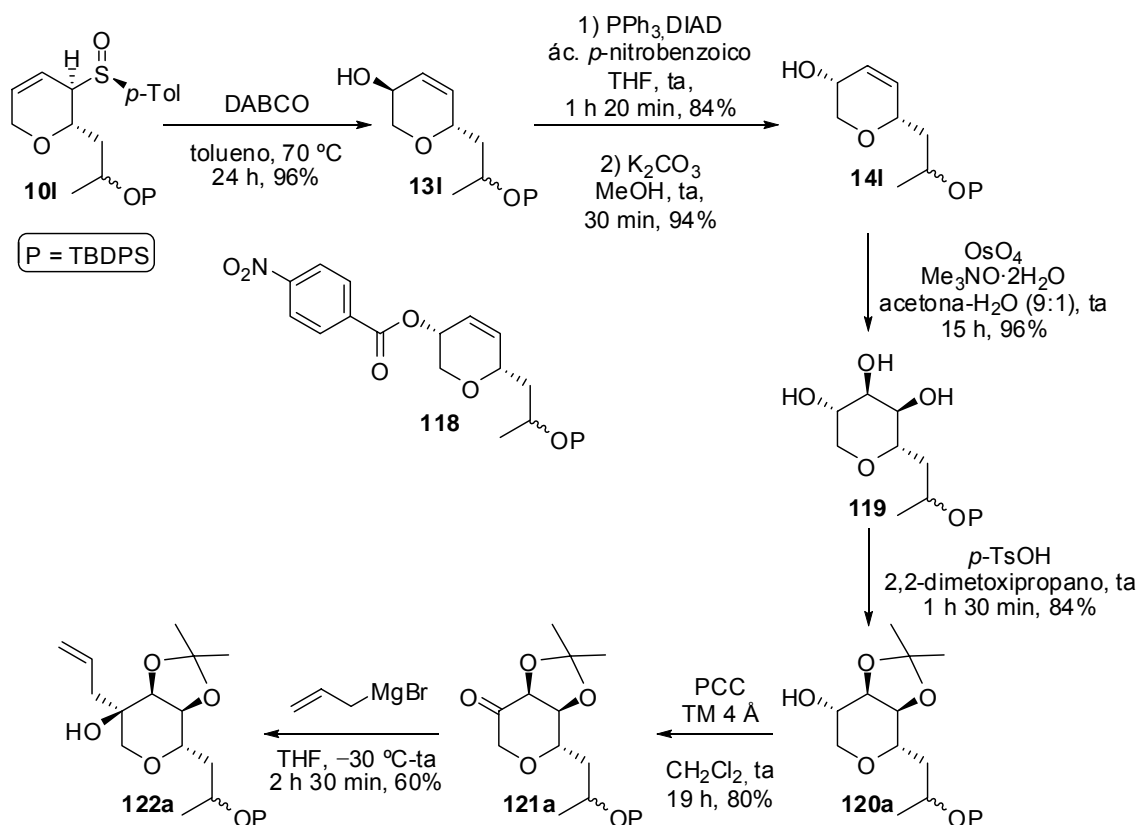
Esquema 4.50



La hidroestannilación catalizada por Pd condujo a una mezcla 86:14 de regioisómeros **70I** y **71I** y el intercambio estaño-yodo sobre el primero de ellos dio como resultado el yodo vinil sulfóxido **72I**. El acoplamiento de Stille del yoduro con el hidroxí vinil estannano **7a** condujo al dienil sulfóxido **8I** que por ciclación en medio básico dio como resultado el dihidropirano **10I** como único isómero. La ciclación se llevó a cabo con LDA y con NaH, aunque el mejor resultado se obtuvo en el primer caso. De esta manera quedaba construido el esqueleto de dihidropirano del producto final con la sustitución y estereoquímica adecuada en C-5.²⁰⁵ La sulfona **20I** se preparó por oxidación del sulfóxido **10I** con objeto de ensayar las reacciones de alilación S_N2' planeadas en la aproximación original, pero tras los resultados obtenidos con el sustrato modelo, no se continuó por esa ruta. La transposición sigmatrópica [2,3] del alil sulfóxido **10I** condujo con total estereoselectividad al alcohol **13I** (Esquema 4.51).

²⁰⁵ Debido a que la ruta sintética planeada incluía la oxidación del alcohol secundario en la cadena lateral en C-5, los isómeros no se separaron y todos los productos se caracterizaron como mezclas equimolares de diastereoisómeros antes del paso de oxidación.

Esquema 4.51

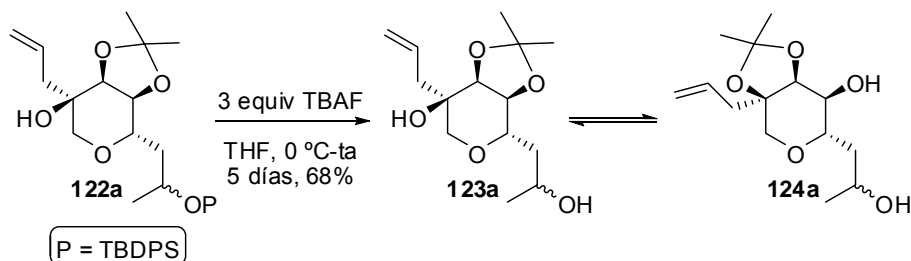


Como ya se ha discutido anteriormente, los estudios de reactividad sobre sustratos modelo indicaban que la mayor selectividad en la dihidroxilación se obtenía para los dihidropiranos *cis*-disustituídos. Por tanto el alcohol alílico se invirtió mediante reacción de Mitsunobu, a través del *p*-nitrobenzoato **118**, para dar el alcohol *cis* **14I**. Como se esperaba la dihidroxilación catalizada por osmio condujo al triol **119** como único producto, y el *cis*-diol fue protegido como isopropilidén acetal para dar **120a**. El alcohol secundario se oxidó a la cetona **121a** con PCC y la adición de bromuro de alilmagnesio condujo al alcohol terciario **122a** exclusivamente.¹⁹³

La desprotección del alcohol secundario en la cadena lateral en C-5 condujo al diol **123a**. El proceso resultaba muy lento, recuperando sustrato de partida y sorprendentemente tras las primeras pruebas se observó que el producto aislado isomerizaba lentamente a **124a** donde el isopropilidén acetal había migrado del alcohol secundario al terciario. La secuencia propuesta implicaba la oxidación del alcohol en la cadena lateral sin que el alcohol terciario se viera afectado en el proceso. Al quedar libre uno de los alcoholes secundarios del ciclo, podría existir competencia en la reacción de oxidación, por lo que este sustrato no podía seguir utilizándose en esta ruta.

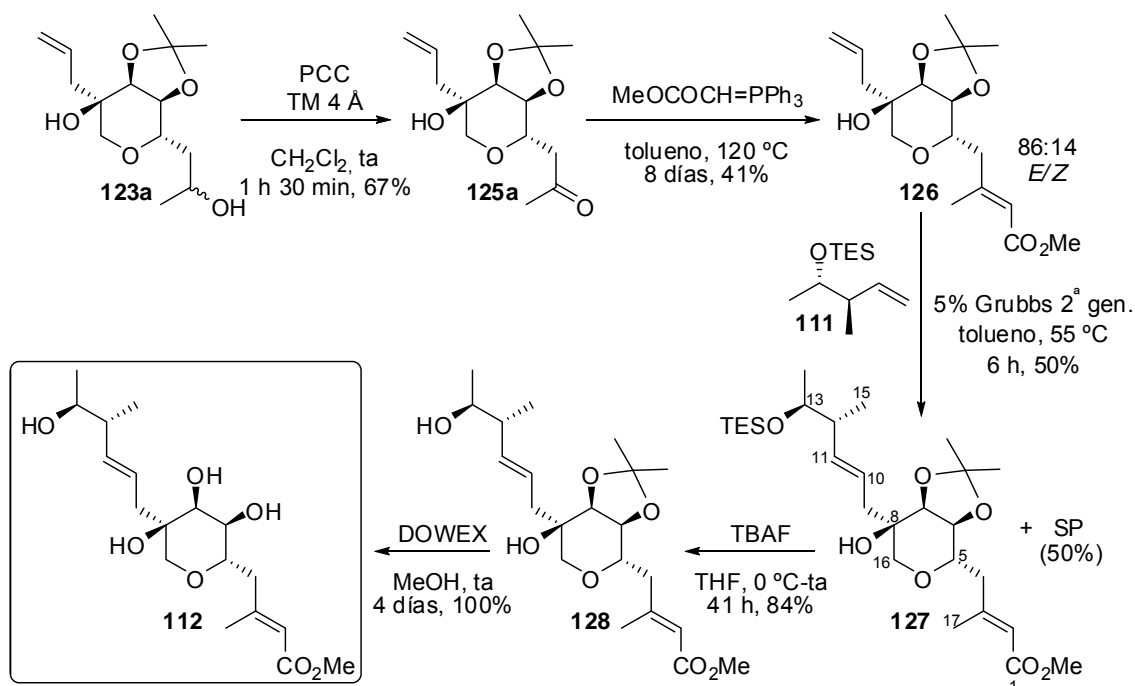
¹⁹³ Kozikowski, A. P.; Sorgi, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2085-2088.

Esquema 4.52



A pesar de ello, una vez se aisló el alcohol **123a** pudo usarse rápidamente en el siguiente paso para convertirlo en la cetona **125a** que aparentemente resultó estable a la migración (Esquema 4.53). La reacción de Wittig entre **125a** y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo dio como resultado una mezcla 86:14 de los isómeros *E/Z* de **126**. Debido a que este proceso se llevó a cabo a pequeña escala, los dos isómeros no pudieron separarse y el producto se utilizó como mezcla en el siguiente paso.

Esquema 4.53

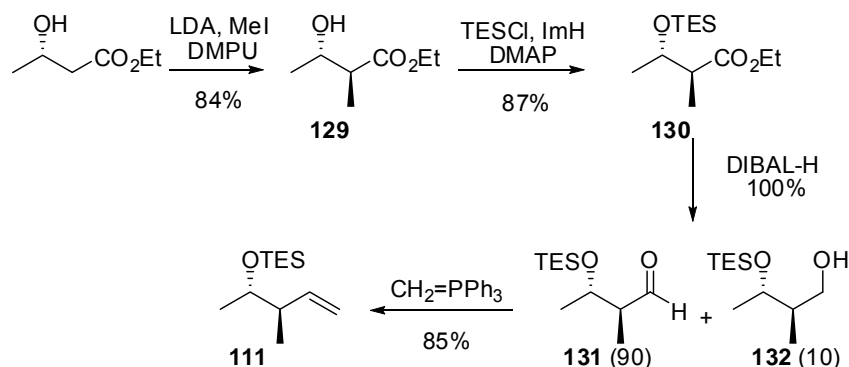


La homologación de la cadena lateral en C-8 se realizó utilizando las mismas condiciones descritas por *Markó y col.* para un sistema análogo sin el hidroxilo en la posición homoalílica.²⁰³ El fragmento **111** se sintetizó como estaba descrito en la bibliografía en cuatro

²⁰³ (a) Markó, I. E.; Plancher, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5259-5262. (b) van Innis, L.; Plancher, J. M.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6111-6114.

pasos desde (S)-3-hidroxibutirato de etilo (Esquema 4.54).²⁰⁶ La reacción de metátesis entre este fragmento y **126** condujo a **127** como una mezcla *E/Z* con el isómero *E* como mayoritario y únicamente estereoquímica *E* en el doble enlace C-10/C-11. Tras varias purificaciones se logró obtener **127** contaminado con trazas del isómero *Z* en C-2. El tratamiento de **127** con TBAF para eliminar el grupo protector de silicio condujo al alcohol **128**, que se desprotegió completamente con la resina Dowex para dar el desoximonato de metilo B **112** con trazas del isómero *Z*. El rendimiento global fue de 1.4% en una secuencia de 18 pasos lineales (22 pasos totales) a partir del alquínol comercial 4-pentin-2-ol.

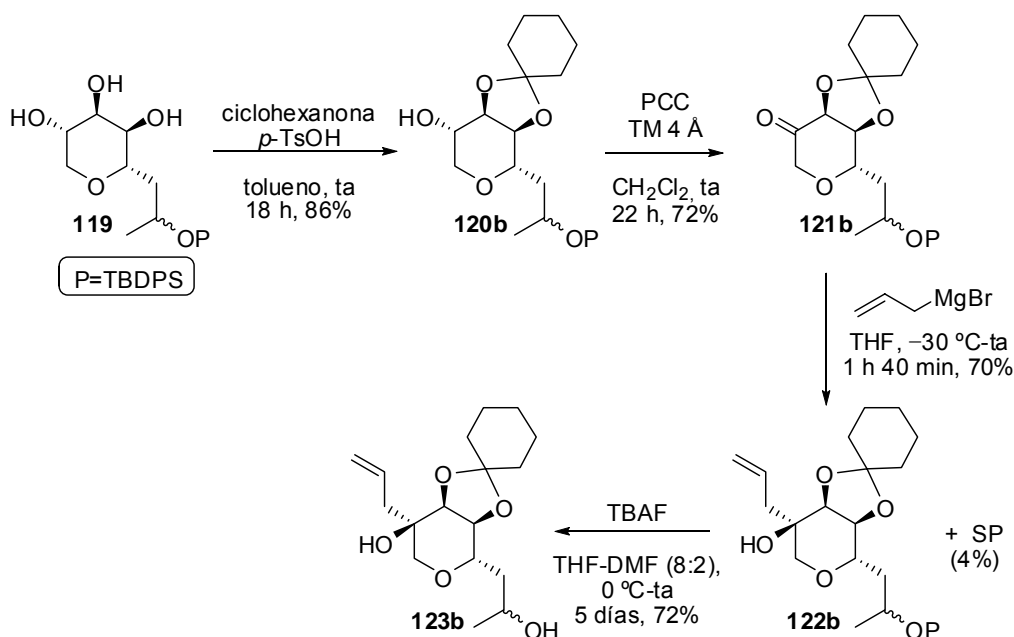
Esquema 4.54



Aunque se completó la síntesis de **112**, se encontraron diversos problemas a lo largo de la secuencia que afectaban a la eficiencia de la ruta. El primero de ellos era la isomerización del isopropilidén acetal en el alcohol **123a** dando lugar a **124a** que no podía transformarse en el siguiente intermedio. El otro punto a mejorar se encontraba en la reacción de Wittig que daba lugar al éster deseado pero con bajo rendimiento. Se intentó solventar estos problemas mediante el cambio en el grupo protector del *cis* diol de isopropilidén a ciclohexilidén acetal, con la esperanza de impedir la migración del acetal, y por otra parte explorando diferentes condiciones para la olefinación de Wittig. De esta manera se partió de nuevo del triol **119** y se protegió como ciclohexilidén acetal, para obtener **120b** que se transformó en la cetona **121b** (Esquema 4.55). La adición del Grignard a la cetona condujo al alcohol **122b** que se desprotegió en una mezcla THF-DMF que aceleró la reacción para obtener el diol **123b** que resultó estable frente a la migración del acetal incluso en disolución.

²⁰⁶ La escala en la preparación del fragmento **111** resultó determinante. No se observó metilación de (S)-hidroxibutirato de etilo en pequeña escala o en ausencia de DMPU.

Esquema 4.55



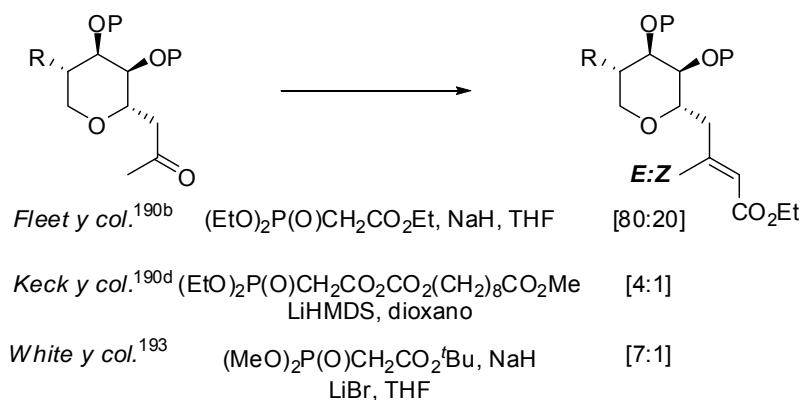
Una vez solventado el problema de la isomerización, el paso a mejorar era la reacción de Wittig de bajo rendimiento. La cetona requerida **125b** se obtuvo por oxidación del alcohol **123b** (Esquema 4.57) y en lugar de condiciones de Wittig, se ensayó la reacción Horner-Wadsworth-Emmons que previamente se había empleado para este tipo de sustratos. Desafortunadamente no se pudo mejorar el resultado obtenido con la serie de isopropilideno, y la reacción de **125b** con el anión de fosonoacetato de trietilo condujo a **133** con bajo rendimiento y como una mezcla 80:20 de isómeros *E/Z*⁷⁹ que se utilizó en el siguiente paso. Probablemente un estudio en profundidad de este paso podría dar lugar mejoras en el proceso, pero la limitación de tiempo y de disponibilidad de sustratos impidieron lograr mejores resultados y por tanto se continuó con la secuencia. En ejemplos descritos anteriormente en la bibliografía para el proceso de tipo Horner-Wadsworth-Emmons se encontraban selectividades similares en diferentes condiciones para sustratos con cadenas laterales y grupos protectores referibles (Esquema 4.56).^{192,195}

⁷⁹ Kozikowski, A. P.; Schmiesing, R. J.; Sorgi, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6577-6580.

¹⁹² (b) Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Shing, T. K. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3661-3664 y referencias allí citadas. (d) Keck, G. E.; Kachensky, D. F.; Enholm, E. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4317-4325.

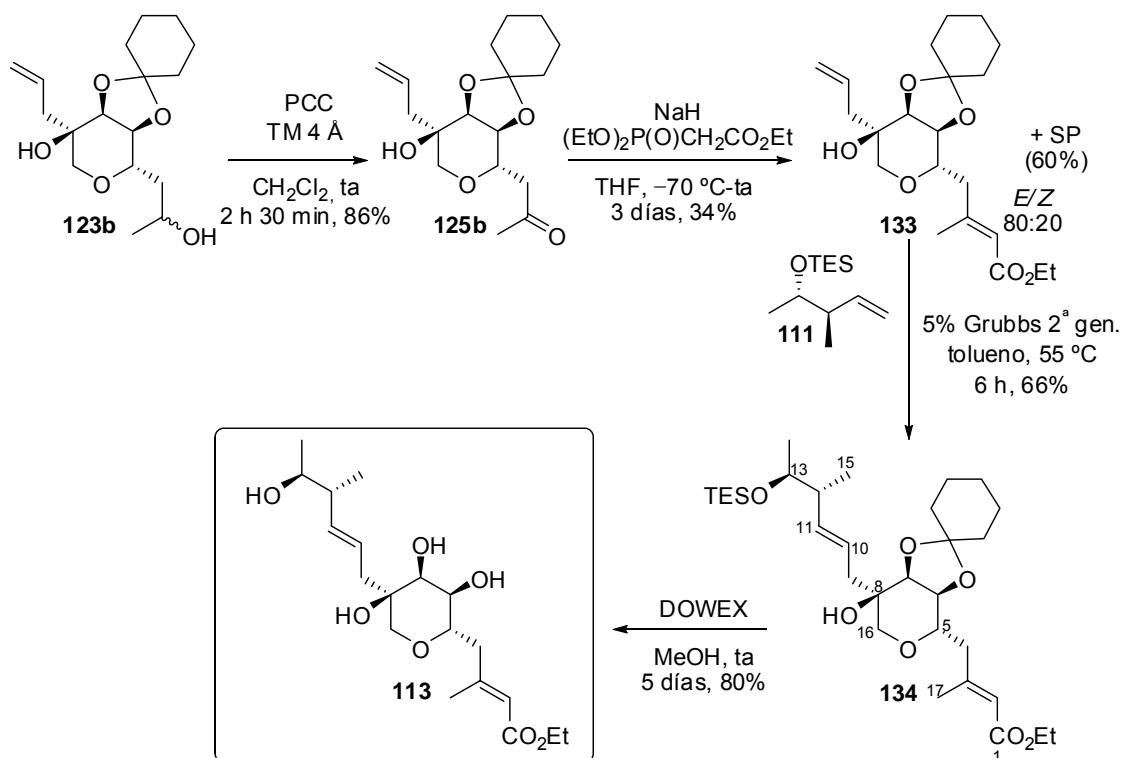
¹⁹⁵ White, J. D.; Theramongkol, P.; Kuroda, C.; Engebrecht, J. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5909-5921.

Esquema 4.56



La homologación de la cadena lateral en C-8 de nuevo se realizó como en la serie anterior por metátesis de **133** y el fragmento **111**, para obtener **134** como mezcla *E/Z* con el isómero *E* como mayoritario y exclusivamente geometría *E* en el alqueno en C-10/C-11 (Esquema 4.57). Sucesivas purificaciones dieron como resultado **134** contaminado con trazas del isómero *Z* en C-2. Los datos espectroscópicos de **134** (^1H NMR) resultaron casi idénticos a los de un producto similar descrito en la bibliografía.¹⁹³

Esquema 4.57



¹⁹³ Kozikowski, A. P.; Sorgi, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2085-2088.

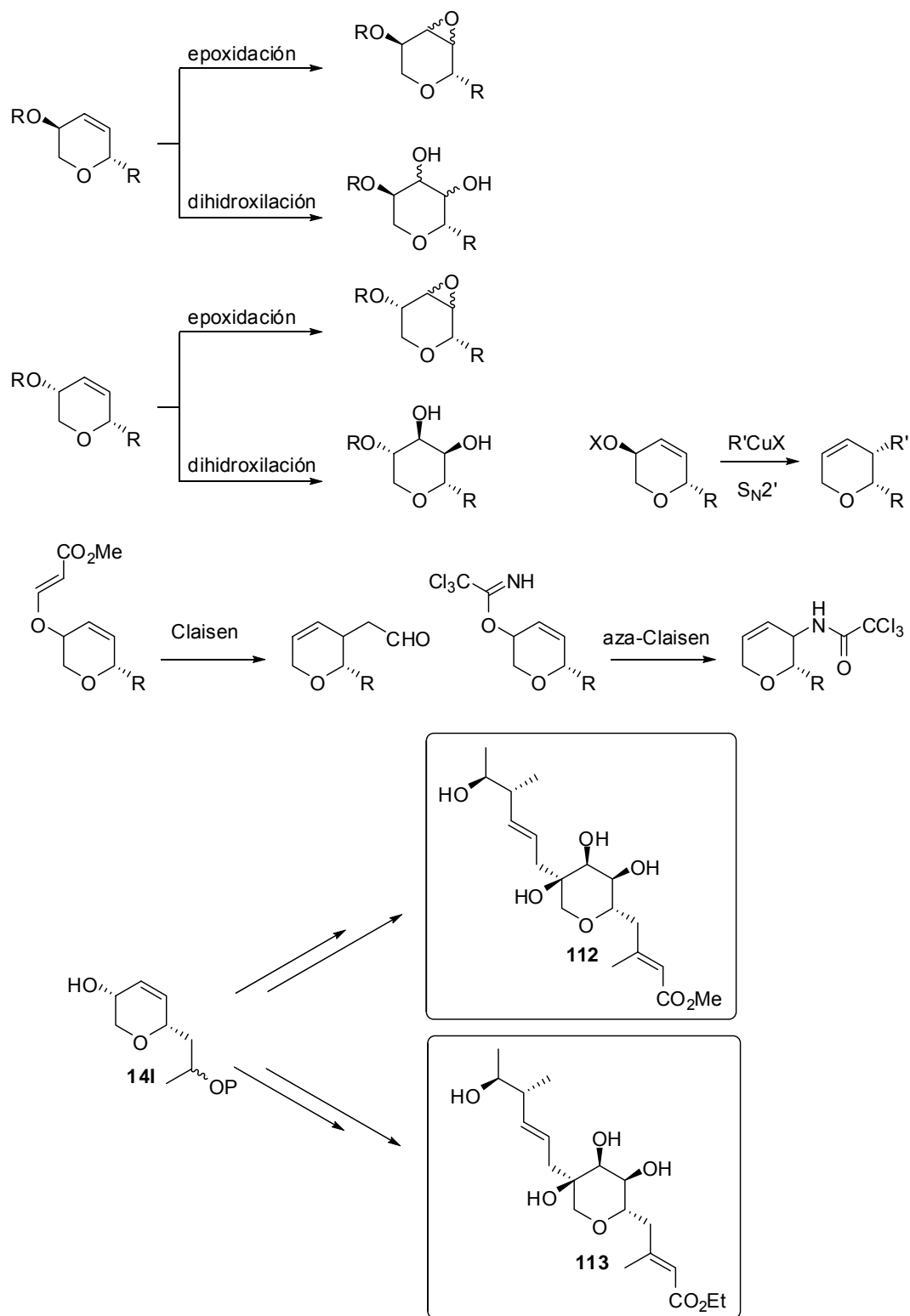
La secuencia sintética se completó mediante desprotección del grupo sililado y del ciclohexilidén acetal en un solo paso por tratamiento de **134** con Dowex, dando como resultado el desoximonato de etilo B con 2.2% de rendimiento global en 17 pasos lineales (21 pasos totales) desde el alquínol comercial 4-pentin-2-ol. Las síntesis previas del compuesto relacionado desoxipseudomonato de metilo B, contaban con 21 pasos lineales (29 pasos totales) desde L-Lixosa.¹⁹³

4.4. CONCLUSIONES.

En este capítulo se ha llevado a cabo el estudio de reactividad de 3-dihidropiranoles en procesos de epoxidación, dihidroxilación, S_N2' de derivados alílicos y procesos de tipo Claisen y relacionados. Las epoxidaciones se llevaron a cabo con selectividades variables hacia el isómero *sin* o *anti* según la sustitución en el grupo hidroxilo (Esquema 4.58). En las dihidroxilaciones se obtuvieron selectividades moderadas en el caso de los alcoholes *trans*, mientras que la reacción fue completamente estereoselectiva para los isómeros *cis*. Se logró obtener a partir del fosfato alílico derivado del alcohol *trans*, el producto de sustitución conjugada con cupratos, aunque los resultados no fueron fáciles de reproducir. En los procesos Claisen y aza-Claisen se aislaron los productos de transposición con rendimientos variables pero con total selectividad. Todos los productos obtenidos son intermedios sintéticos interesantes ya que son susceptibles de posteriores transformaciones para introducir más funcionalidades en el anillo de pirano.

Empleando la reactividad estudiada en procesos de dihidroxilación de 3-dihidropiranoles *cis* se ha desarrollado una nueva aproximación a la síntesis de ácidos Pseudomónicos. Se ha completado la síntesis de desoximonatos B de metilo y etilo **112** y **113** a partir de un alquínol comercial, empleando como pasos claves la dihidroxilación selectiva de un 3-dihidropiranol *cis*, y una metátesis de olefinas en presencia de un alcohol homoalílico libre.

Esquema 4.58

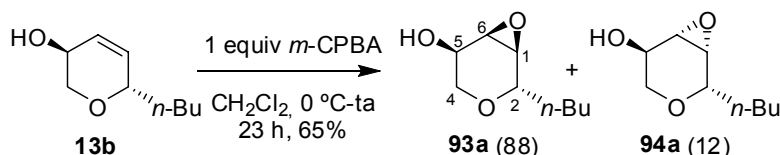


4.5. PARTE EXPERIMENTAL.

4.5.1. MATERIALES Y MÉTODOS.

Los materiales y métodos generales son los mismos descritos en la parte experimental del Capítulo 2. El $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ y DMPU se destilaron sobre CaH_2 . El CuI se secó a vacío antes de ser utilizado.

4.5.2. Síntesis de (+)-(1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-2-*n*-Butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-ol, **93a** y (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-*n*-Butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-ol, **94a**.

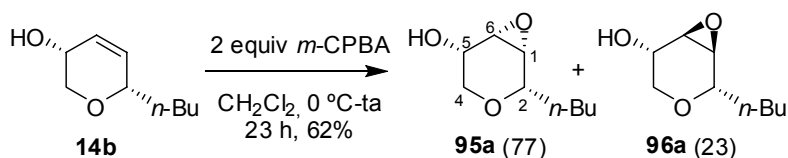


A partir del alcohol **13b** (19 mg, 0.122 mmol) y *m*-CPBA (30 mg, 0.122 mmol, 1 equiv), siguiendo el procedimiento general (23 h), se obtuvo una mezcla 88:12 epóxidos **93a** y **94a**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **93a** (11 mg, 0.064 mmol, 52%) y a una mezcla inseparable 73:27 de **93a** y **94a** (3 mg, 0.017 mmol, 13%) como aceites incoloros.

Datos de **93a**: $R_f = 0.26$ (20% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} = +28.6$ ($c = 1.03$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.29-1.43 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.55-1.62 (m, 2 H, CH_2), 1.79 (sa, 1 H, OH), 3.10 (dd, 1 H, $J = 11.2, 9.5$ Hz, H-4), 3.23 (dd, 1 H, $J = 4.4, 0.5$ Hz, H-1), 3.44 (m, 1 H, H-6), 3.65 (dd ap, 1 H, $J = 5.9, 0.7$ Hz, H-4), 3.67 (dd ap, 1 H, $J = 7.2, 6.1$ Hz, H-2), 4.04 (m, 1 H, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.9 (CH_3), 22.6, 27.4, 32.7, 53.7, 59.0, 64.4, 65.2, 73.4. IR (película): 3401, 2961, 2926, 2862, 1644, 1460, 1412, 1379, 1260, 1099, 1068, 1035, 893, 868, 805 cm^{-1} . EM (ES): 195 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 173 $[\text{M}+1]^+$.

Datos parciales de **94a** (de la mezcla): $R_f = 0.26$ (20% EtOAc- CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 3.18 (dd, 1 H, $J = 4.2, 2.0$ Hz, H-1), 3.18 (dd, 1 H, $J = 11.7, 5.6$ Hz, H-4), 3.31 (dd, 1 H, $J = 4.1, 1.3$ Hz, H-6), 3.83 (dd, 1 H, $J = 11.5, 3.8$ Hz, H-4).

4.5.3. Síntesis de (1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-*n*-Butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-ol, **95a** y (1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-*n*-Butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-ol, **96a**.



A partir del alcohol **14b** (19 mg, 0.122 mmol) y *m*-CPBA (60 mg, 0.244 mmol, 2 equiv), siguiendo el procedimiento general (23 h), se obtuvo una mezcla 77:23 de epóxidos **95a** y **96a**.

La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a una mezcla inseparable 77:23 de **95a** y **96a** (13 mg, 0.075 mmol, 62%) como un aceite incoloro.

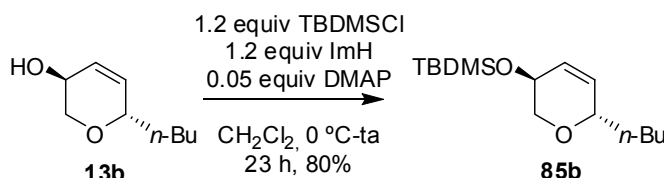
Datos parciales de **95a** (de la mezcla): R_f = 0.27 (20% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.26-1.69 (m, 6 H, 3 CH₂), 3.21 (dd, 1 H, J = 4.2, 1.0 Hz, H-1), 3.33 (dd, 1 H, J = 12.5, 2.9 Hz, H-4), 3.53 (td, 1 H, J = 4.9, 0.9 Hz, H-6), 3.61 (td, 1 H, J = 7.2, 1.0 Hz, H-2), 3.72 (ddd, 1 H, J = 12.4, 2.1, 1.0 Hz, H-4), 3.86 (m, 1 H, H-5). EM (ES): 195 [M+Na]⁺ (100%), 173 [M+1]⁺.

Datos parciales de **96a** (de la mezcla): R_f = 0.27 (20% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 3.10 (dd, 1 H, J = 11.2, 9.4 Hz, H-4), 3.45 (m, 1 H, H-1), 3.66 (dd, 1 H, J = 4.2, 3.5 Hz, H-6), 4.04 (m, 1 H, H-4).

4.5.4. Procedimiento general para la protección de alcoholes como éteres de silicio.

A una disolución fría (0 °C) de alcohol (1 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro (6 mL/mmol) bajo argón, se adicionaron 1.2 equiv de imidazol, 1.2 equiv del correspondiente clorosilano y 0.05 equiv de DMAP. La mezcla se agitó desde 0 °C a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF) y se hidrolizó con H₂O (3 mL/mmol). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 4 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

4.5.5. Síntesis de (+)-*terc*-Butildimetil[(3*S*,6*S*)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-iloxi]silano, **85b**.

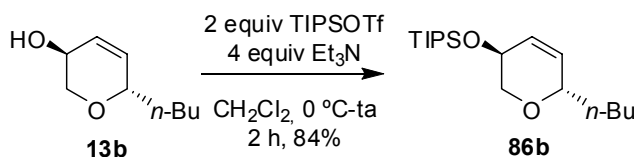


A partir del alcohol **13b** (39 mg, 0.250 mmol), TBDMSCl (45 mg, 0.3 mmol, 1.2 equiv), imidazol (20 mg, 0.3 mmol, 1.2 equiv) y DMAP (2 mg, 0.013 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (23 h) se obtuvo **85b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo a **85b** (54 mg, 0.20 mmol, 80%) como un aceite incoloro.

Datos de **85b**: R_f = 0.20 (30% CH₂Cl₂-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = +62.9 (c = 0.31). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 0.06 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.07 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.87 (s, 9 H, ^tBu), 0.88 (t, 3 H, J = 5.6 Hz, CH₃), 1.23-1.51 (m, 6 H, 3 CH₂), 3.29 (dd, 1 H, J = 10.7, 8.8 Hz, H-2), 3.97 (ddd, 1 H, J = 10.9, 5.6, 1.2 Hz, H-2), 4.02 (m, 1 H, H-6), 4.31 (dddd, 1 H, J = 10.3, 5.9, 2.9, 1.5 Hz, H-3), 5.65 (dt, 1 H, J = 10.4, 1.3 Hz, H-4), 5.71 (ddd, 1 H, J = 10.5, 3.4, 1.5 Hz, H-5). ¹³C RMN (75 MHz) δ -4.8 (CH₃Si), -4.7 (CH₃Si), 14.0, 18.2, 22.7, 25.8 (3 C, ^tBu), 27.2, 35.1, 63.9, 69.7, 74.2, 129.9, 131.1. IR (película): 2950, 2926, 2855, 1462, 1259, 1096, 874,

835, 774 cm^{-1} . **EM** (ES): 293 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). **Anal. calcd para** $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 66.61; H, 11.18; Si, 10.38. **Encontrado**: C, 66.92; H, 11.34.

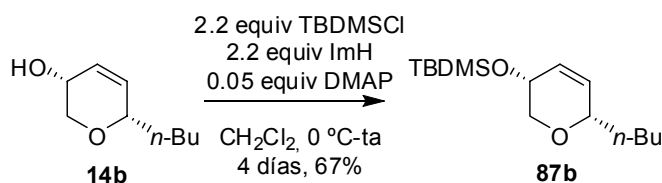
4.5.6. Síntesis de (+)-[(3*S*,6*S*)-6-*n*-Butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-iloxi]triisopropilsilano, **86b**.



A una disolución fría (0 °C) de alcohol **13b** (29 mg, 0.186 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (1.1 mL, 6 mL/mmol) bajo argón, se adicionó Et_3N (0.1 mL, 0.744 mmol, 4 equiv) y TIPSOTf (0.1 mL, 0.372 mmol, 2 equiv) y la mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 2 h). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y H_2O (3 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (0-5% EtOAc-hexano) para obtener **86b** (49 mg, 0.157 mmol, 84%) como un aceite incoloro.

Datos de **86b**: $R_f = 0.53$ (5% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +49.6$ ($c = 0.27$). **^1H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.04, (s, 12 H, 4 CH_3), 1.06 (s, 6 H, 2 CH_3), 0.95-1.13 (m, 3 H, 3 CH^iPr), 1.23, 1.50 (m, 6 H, 3 CH_2), 3.31 (dd, 1 H, $J = 10.6, 8.9$ Hz, H-2), 4.00 (m, 1 H, H-6), 4.05 (ddd, 1 H, $J = 10.5, 5.7, 1.3$ Hz, H-2), 4.40 (dddd, 1 H, $J = 10.5, 5.9, 2.9, 1.5$ Hz, H-3), 5.65 (dt, 1 H, $J = 10.5, 1.6$ Hz, H-4), 5.78 (ddd, 1 H, $J = 10.5, 3.7, 1.7$ Hz, H-5). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 12.2 (3 C ^iPr), 14.0, 18.0 (6 C, ^iPr), 22.7, 27.2, 35.1, 63.8, 70.0, 74.2, 130.2, 130.9. **IR** (película): 2943, 2867, 1464, 1393, 1259, 1014, 883, 843, 763, 681 cm^{-1} . **EM** (ES): 335 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). **Anal. calcd para** $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$: C, 69.17; H, 11.61; Si, 8.99. **Encontrado**: C, 68.81; H, 11.77.

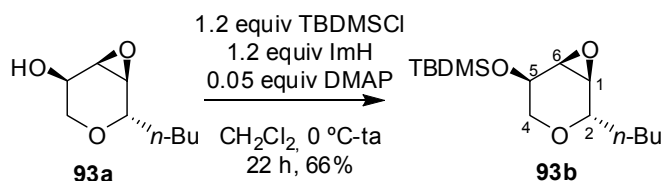
4.5.7. Síntesis de (–)-*terc*-Butildimetil[(3*R*,6*S*)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-iloxi]silano, **87b**.



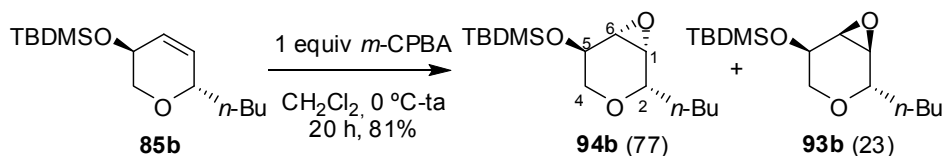
A partir del alcohol **14b** (24 mg, 0.154 mmol), TBDMSCl (28 mg, 0.185 mmol, 1.2 equiv), imidazol (13 mg, 0.185 mmol, 1.2 equiv) y DMAP (1 mg, 0.008 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (4 días), se obtuvo **87b**. La purificación cromatográfica (5-30% CH_2Cl_2 -hexano) condujo a **87b** (28 mg, 0.104 mmol, 67%) como un aceite incoloro.

Datos de **87b**: $R_f = 0.25$ (30% CH_2Cl_2 -hexano). $[\alpha]_D^{20} = -36.1$ ($c = 1.46$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.06 (s, 6 H, 2 CH_3 TBDMS), 0.87 (t, 3 H, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 0.88 (s, 9 H, ^tBu), 1.23-1.67 (m, 6 H, 3 CH_2), 3.64 (dd, 1 H, $J = 11.6, 4.0$ Hz, H-2), 3.70 (dd, 1 H, $J = 11.6, 4.0$ Hz, H-2), 3.92 (m, 1 H, H-6), 4.06 (ddd, 1 H, $J = 6.4, 4.0, 2.5$ Hz, H-3), 5.71-5.80 (m, 2 H, H-4, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -4.5 (2 C, CH_3Si), 14.0, 18.3, 22.7, 25.9 (3 C, ^tBu), 27.8, 33.8, 63.7, 68.7, 73.5, 127.7, 132.3. IR (película): 2956, 2926, 2856, 1462, 1253, 1094, 1050, 876, 835, 774 cm^{-1} . EM (ES): 293 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 66.61; H, 11.18; Si, 10.38. Encontrado: C, 66.51; H, 11.40.

4.5.8. Síntesis de (+)-*terc*-Butildimetil[(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-*n*-butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-ilo]silano, **93b**.



A partir del epoxi alcohol **93a** (10 mg, 0.058 mmol), TBDMSCl (11 mg, 0.070 mmol, 1.2 equiv), imidazol (5 mg, 0.070 mmol, 1.2 equiv) y DMAP (1 cristal, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (22 h), se obtuvo **93b**. La purificación cromatográfica (10-50% CH_2Cl_2 -hexano) condujo a **93b** (11 mg, 0.038 mmol, 66%) como un aceite incoloro.



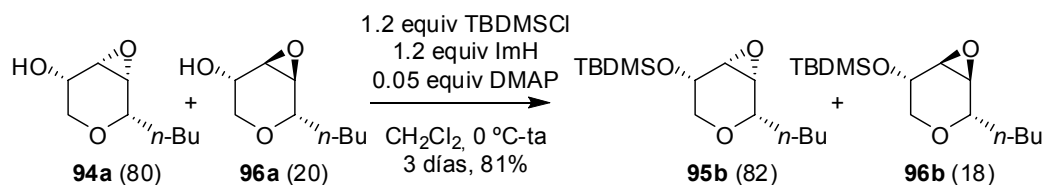
A partir del alcohol protegido **85b** (18 mg, 0.067 mmol) y *m*-CPBA (17 mg, 0.067 mmol, 1 equiv), siguiendo el procedimiento general (20 h), se obtuvo una mezcla 77:23 de epóxidos **94b** y **93b**. La purificación cromatográfica (15-50% CH_2Cl_2 -hexano) condujo a una mezcla inseparable 77:23 de **94b** y **93b** (16 mg, 0.054, 81%), junto con sustrato de partida (4 mg, 0.013 mmol, 19%) como aceites incoloros.

Datos de **93b**: $R_f = 0.21$ (50% CH_2Cl_2 -hexano). $[\alpha]_D^{20} = +45.1$ ($c = 1.02$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.08 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.11 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.89 (sa, 12 H, ^tBu , CH_3), 1.26-1.44 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.54-1.62 (m, 2 H, CH_2), 3.14 (d, 1 H, $J = 4.2$ Hz, H-6), 3.20 (d, 1 H, $J = 10.3$ Hz, H-4), 3.29 (d, 1 H, $J = 3.9$ Hz, H-1), 3.49 (ddd, 1 H, $J = 11.0, 6.1, 0.7$ Hz, H-4), 3.66 (t, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-2), 4.09 (ddd, 1 H, $J = 10.0, 6.0, 1.9$ Hz, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -4.6 (2 C, CH_3Si), 14.0 (CH_3), 18.2, 22.6, 25.8 (3 C, ^tBu), 27.4, 33.3, 54.2, 58.3, 64.3, 66.6, 73.6. IR (película): 2956, 2931, 2860, 1471, 1464, 1388, 1361, 1259, 1114, 1032, 875, 838, 777 cm^{-1} . EM (ES): 309 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 280 $[\text{M}+1-2\text{Me}]^+$ (100%).

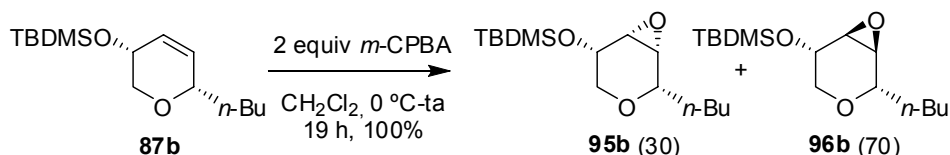
Datos parciales **94b** (de la mezcla): $R_f = 0.21$ (50% CH_2Cl_2 -hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.07 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.10 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.88 (sa, 12 H, ^tBu , CH_3), 1.26-

1.50 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.54-1.68 (m, 2 H, CH₂), 2.95 (dd, 1 H, $J = 11.0, 9.0$ Hz, H-4), 3.06 (dd, 1 H, $J = 3.9, 0.7$ Hz, H-1), 3.20 (dd, 1 H, $J = 3.9, 1.0$ Hz, H-6), 3.69 (td, 1 H, $J = 6.7, 1.0$ Hz, H-2), 3.80 (ddd, 1 H, $J = 10.9, 6.1, 1.0$ Hz, H-4), 3.90 (dd, 1 H, $J = 9.0, 6.1$ Hz, H-5).

4.5.9. Síntesis de *tert*-Butildimetil[(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-*n*-butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-iloxi]silano, **95b** y *tert*-Butildimetil[(1*S*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-*n*-butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-iloxi]silano, **96b**.



A partir de una mezcla 80:20 de epoxi alcoholes **95a** y **96a** (9 mg, 0.052 mmol), TBDMSCl (9 mg, 0.062 mmol, 1.2 equiv), imidazol (4 mg, 0.062 mmol, 1.2 equiv) y DMAP (1 cristal, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 días) se obtuvo una mezcla 82:18 de **95b** y **96b**. La purificación cromatográfica (15-50% CH₂Cl₂-hexano) condujo a una mezcla inseparable 82:18 de **95b** y **96b** (12 mg, 0.042 mmol, 81%) como un aceite incoloro.

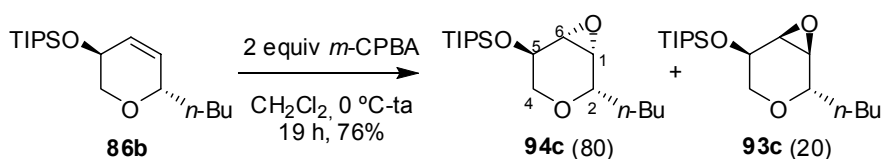


A partir del alcohol **87b** (12 mg, 0.044 mmol) y *m*-CPBA (22 mg, 0.088 mmol, 2 equiv), siguiendo el procedimiento general (19 h), se obtuvo una mezcla 70:30 de epóxidos **96b** y **95b**. La purificación cromatográfica (15-50% CH₂Cl₂-hexano) condujo a una mezcla inseparable 70:30 de **96b** y **95b** (12 mg, 0.044 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

Datos parciales de **96b** (de la mezcla): $R_f = 0.20$ (50% CH₂Cl₂-hexano). ¹H RMN (300 MHz), δ 3.04 (d, 1 H, $J = 4.1$ Hz, H-6), 3.14 (dt, 1 H, $J = 4.0, 0.8$ Hz, H-1), 3.41 (ddd, 1 H, $J = 11.5, 2.8, 0.7$ Hz, H-4), 3.47 (dd, 1 H, $J = 12.2, 2.9$ Hz, H-4), 3.73 (t, 1 H, $J = 6.5$ Hz, H-2), 3.93 (q, 1 H, $J = 2.3$ Hz, H-5)

Datos parciales de **95b** (de la mezcla): ¹H RMN (300 MHz), δ 3.81 (ddd, 1 H, $J = 9.2, 6.3, 2.9$ Hz, H-2), 4.08 (ddd, 1 H, $J = 8.5, 5.8, 2.0$ Hz, H-5). EM (ES): 308 [M+Na]⁺ (100%).

4.5.10. Síntesis de [(1*R*,2*S*,5*R*,6*R*)-2-*n*-Butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-iloxi]triisopropilsilano, **94c** y [(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-*n*-Butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-iloxi]triisopropilsilano, **93c**.

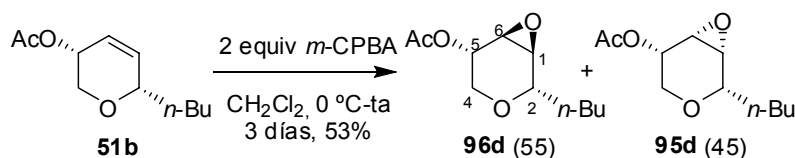


A partir del alcohol **86b** (20 mg, 0.064 mmol) y *m*-CPBA (32 mg, 0.128 mmol, 2 equiv), siguiendo el procedimiento general (19 h), se obtuvo una mezcla 80:20 de epóxidos **94c** y **93c**. La purificación cromatográfica (10-50% CH₂Cl₂-hexano) condujo a una mezcla inseparable 80:20 de **94c** y **93c** (16 mg, 0.049 mmol, 76%) como un aceite incoloro.

Datos parciales de **94c** (de la mezcla): R_f = 0.31 (50% CH₂Cl₂-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃), 0.96-1.18 (s, 21 H, 3 ^{*i*}Pr), 1.23-1.66 (m, 6 H, 3 CH₂), 2.98 (dd, 1 H, J = 10.7, 9.1 Hz, H-4), 3.06 (d, 1 H, J = 4.0 Hz, H-1), 3.26 (dd, 1 H, J = 3.9, 1.1 Hz, H-6), 3.69 (t, 1 H, J = 6.8 Hz, H-2), 3.90 (ddd, 1 H, J = 10.8, 6.2, 1.1 Hz, H-4), 3.98 (dd, 1 H, J = 9.2, 6.3 Hz, H-5). EM (ES): 351 [M+Na]⁺ (100%), 329 [M+1]⁺.

Datos parciales de **93c** (de la mezcla): R_f = 0.31 (50% CH₂Cl₂-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 3.10 (d, 1 H, J = 4.4 Hz, H-6), 3.20 (t, 1 H, J = 10.5 Hz, H-4), 3.35 (d, 1 H, J = 4.0 Hz, H-1), 3.58 (dd, 1 H, J = 10.8, 5.2 Hz, H-4), 4.19 (ddd, 1 H, J = 10.0, 6.1, 1.8 Hz, H-5).

4.5.11. Síntesis de (–)-Acetato de (1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-*n*-butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-ilo, **96d** y (–)-Acetato de (1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-*n*-butil-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-ilo, **95d**.



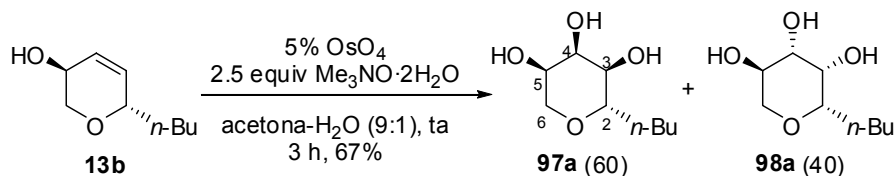
A partir del acetato **51b** (19 mg, 0.096 mmol) y *m*-CPBA (47 mg, 0.192 mmol, 2 mmol), siguiendo el procedimiento general (3 días), se obtuvo una mezcla 55:45 de epóxidos **96d** y **95d**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **95d** (5 mg, 0.023 mmol, 24%) y **96d** (6 mg, 0.028 mmol, 29%) como aceites incoloros.

Datos de **96d**: R_f = 0.22 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = –49.6 (c = 0.57). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.25-1.51 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.60-1.75 (m, 2 H, CH₂), 2.13 (s, 3 H, CH₃CO), 3.22 (dd, 1 H, J = 4.3, 1.6 Hz, H-1), 3.47 (dd, 1 H, J = 12.7, 4.6 Hz, H-4), 3.57 (t, 1 H, J = 4.1 Hz, H-6), 3.67 (dt, 1 H, J = 4.1, 1.7 Hz, H-2), 3.73 (dd, 1 H, J = 12.6, 3.8 Hz, H-4), 4.99 (q, 1 H, J = 4.2 Hz, H-5). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH₃), 21.0 (CH₃CO), 22.6, 27.6, 31.0, 50.5, 54.1, 64.5, 66.1, 72.3, 170.9 (C=O). IR (película): 2961, 2932, 2860, 1744, 1467, 1372, 1255, 1147, 1112, 1040, 909, 877, 803 cm^{–1}. EM (ES): 237 [M+Na]⁺, 195 [M+1+Na–AcO]⁺ (100%).

Datos de **95d**: R_f = 0.36 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = –2.9 (c = 0.51). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.27-1.57 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.59-1.76 (m, 2 H, CH₂), 2.13 (s, 3 H, CH₃CO), 3.09 (d, 1 H, J = 3.9 Hz, H-1), 3.26 (d ap, 1 H, J = 2.0 Hz, H-6), 3.53 (dd, 1 H, J = 13.2, 2.2 Hz, H-4), 3.68 (dt, 1 H, J = 12.9, 1.2 Hz, H-4), 3.69 (dd, 1 H, J = 13.0, 4.8 Hz, H-2), 5.03 (d, 1 H, J = 1.7 Hz, H-5). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH₃), 21.3 (CH₃CO), 22.6, 27.2, 33.3, 49.5, 55.2, 63.7, 66.2, 74.2, 170.5 (C=O). IR (película): 2956, 2930,

2860, 1738, 1453, 1535, 1373, 1235, 1141, 1112, 1042, 966, 899, 804 cm^{-1} . **EM** (ES): 237 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 215 $[\text{M}+1]^+$.

4.5.12. Síntesis de (–)-(2S,3R,4R,5R)-2-*n*-Butiltetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol, 97a, y (–)-(2S,3S,4S,5R)-2-*n*-Butiltetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol, 98a.

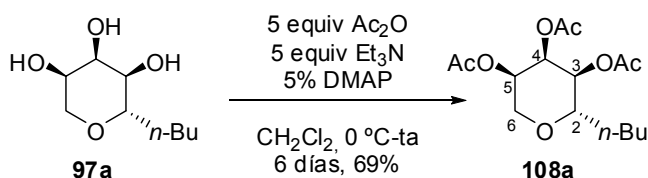


A partir del alcohol **13b** (16 mg, 0.102 mmol, 1 equiv), $\text{Me}_3\text{NO}\cdot\text{2H}_2\text{O}$ (29 mg, 0.255 mmol, 2.5 equiv) y OsO_4 [64 μL (2.5%), 0.005 mmol, 0.05 equiv], siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvieron los trioles **97a** y **98a**. La purificación cromatográfica (0-10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a una mezcla 60:40 de **97a** y **98a** (13 mg, 0.068 mmol, 67%). Una segunda purificación (0-10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **97a** (6 mg) y **98a** (4 mg) como sólidos blancos.

Datos de **97a**: $R_f = 0.29$ (10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$). **pf**: 108-110 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -43.4$ ($c = 0.29$). **$^1\text{H RMN}$ (300 MHz)** δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.21-1.52 (m, 5 H), 1.66-1.76 (m, 1 H), 2.27 (sa, 2 H, 2 OH), 2.58 (sa, 1 H, OH), 3.34 (m, 1 H, H-2), 3.40 (dd, 1 H, $J = 8.7$, 2.5 Hz, H-3), 3.46 (dd, 1 H, $J = 10.3$, 9.2 Hz, H-6), 3.71 (ddd, 1 H, $J = 10.3$, 4.9, 0.7 Hz, H-6), 3.78 (dd ap, 1 H, $J = 5.1$, 3.0 Hz, H-5), 4.09 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-4). **$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)** δ 14.0 (CH_3), 22.7, 27.6, 31.1, 65.4, 67.8, 70.2, 71.5, 75.3. **IR** (KBr): 3452, 3320, 2961, 2916, 2858, 1456, 1417, 1343, 1288, 1245, 1155, 1112, 1095, 1048, 1027, 909, 861, 721 cm^{-1} . **EM** (ES): 213 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos de **98a**: $R_f = 0.22$ (10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$). **pf**: 109-111 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -18.2$ ($c = 0.44$). **$^1\text{H RMN}$ (300 MHz)** δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.23-1.42 (m, 3 H), 1.48-1.71 (m, 3 H), 2.15-3.06 (sa, 3 H, 3 OH), 3.11 (t, 1 H, $J = 10.6$ Hz, H-6), 3.30 (t, 1 H, $J = 6.8$ Hz, H-4), 3.44 (dd, 1 H, $J = 9.3$, 3.4 Hz, H-3), 3.79-3.86 (m, 2 H, H-2, H-5), 4.03 (dd, 1 H, $J = 11.1$, 5.6 Hz, H-6). **$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)** δ 14.0 (CH_3), 22.6, 27.9, 30.5, 68.4, 69.7, 71.1, 75.9, 79.3. **IR** (KBr): 3392, 2950, 2920, 2853, 1466, 1374, 1258, 1234, 1148, 1093, 1074, 1053, 750 cm^{-1} . **EM** (ES): 213 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

4.5.13. Síntesis de (–)-Triacetato de (2S,3S,4R,5R)-2-*n*-butiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo, 108a

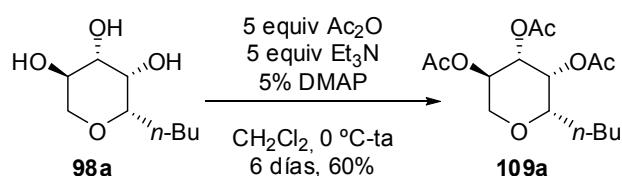


A partir del triol **97a** (6 mg, 0.032 mmol), Ac_2O (15 μL , 0.16 mmol, 5 equiv), Et_3N (22 μL , 0.16 mmol, 5 equiv) y DMAP (1 cristal) siguiendo el procedimiento general (6 días), se

obtuvo el triacetato **108a**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **108a** (7 mg, 0.022 mmol, 69%) como un aceite incoloro.

Datos de **108a**: $R_f = 0.35$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -18.6$ ($c = 0.70$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.21-1.37 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.46-1.50 (m, 2 H, CH_2), 1.99 (s, 3 H, CH_3CO), 2.00 (s, 3 H, CH_3CO), 2.14 (s, 3 H, CH_3CO), 3.58 (t, 2 H, $J = 10.8$ Hz, H-2, H-6), 3.82 (dd, 1 H, $J = 10.7, 5.4$ Hz, H-6), 4.67 (dd, 1 H, $J = 10.0, 2.8$ Hz, H-3), 4.95 (ddd, 1 H, $J = 10.8, 5.4, 2.7$ Hz, H-5), 5.59 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0 (CH_3), 20.7 (CH_3CO), 20.8 (2 C, CH_3CO), 22.7, 27.2, 31.0, 63.4, 66.8, 68.2, 70.3, 73.5, 169.5 (2 C, $\text{C}=\text{O}$), 170.1 ($\text{C}=\text{O}$). IR (película): 2957, 2875, 1753, 1465, 1434, 1372, 1247, 1223, 1109, 1083, 1038, 947, 901 cm^{-1} . EM (ES): 339 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 317 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7$: C, 56.95; H, 7.65. Encontrado: C, 57.22; H, 7.34.

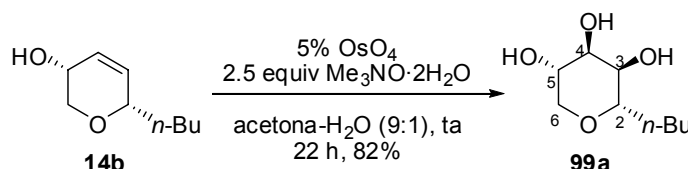
4.5.14. Síntesis de (–)-Triacetato de (2S,3R,4S,5R)-2-*n*-butiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo, **109a**.



A partir del triol **98a** (3 mg, 0.016 mmol), Ac_2O (8 μL , 0.080 mmol, 5 equiv), Et_3N (11 μL , 0.080 mmol, 5 equiv) y DMAP (1 cristal) siguiendo el procedimiento general (6 días), se obtuvo el triacetato **109a**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **109a** (3 mg, 0.009 mmol, 60%) como un aceite incoloro.

Datos de **109a**: $R_f = 0.29$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -32.5$ ($c = 0.32$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.23-1.50 (m, 6 H, 3 CH_2), 1.98 (s, 3 H, CH_3CO), 2.02 (s, 3 H, CH_3CO), 2.14 (s, 3 H, CH_3CO), 3.22 (t, 1 H, $J = 10.7$ Hz, H-6), 3.46 (dd, 1 H, $J = 8.0, 4.0$ Hz, H-2), 4.13 (dd, 1 H, $J = 11.1, 5.5$ Hz, H-6), 5.01 (dd, 1 H, $J = 10.2, 3.4$ Hz, H-4), 5.19 (td, 1 H, $J = 10.4, 5.7$ Hz, H-5), 5.31 (dd, 1 H, $J = 3.3, 0.9$ Hz, H-3). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.9 (CH_3), 20.6 (CH_3CO), 20.7 (CH_3CO), 20.8 (CH_3CO), 22.4, 27.5, 30.3, 66.7 (2 C), 67.2, 69.9, 72.1, 170.0 ($\text{C}=\text{O}$), 170.3 ($\text{C}=\text{O}$), 170.6 ($\text{C}=\text{O}$). IR (película): 2961, 2926, 2859, 1752, 1462, 1432, 1369, 1256, 1056, 951, 903, 760 cm^{-1} . EM (ES): 339 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 317 $[\text{M}+1]^+$.

4.5.15. Síntesis de (–)-(2S,3R,4R,5S)-2-*n*-Butiltetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol, **99a**.

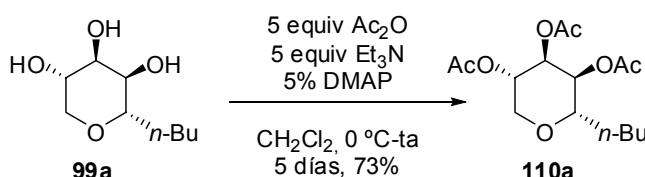


A partir del alcohol **14b** (15 mg, 0.096 mmol, 1 equiv), $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (27 mg, 0.240 mmol, 2.5 equiv) y OsO_4 [63 μL (2.5%), 0.005 mmol, 0.05 equiv], siguiendo el procedimiento

general (22 h), se obtuvo el triol **99a** como único isómero. La purificación cromatográfica (0-10% MeOH-CH₂Cl₂) condujo a **99a** (15 mg, 0.079 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

Datos de **99a**: $R_f = 0.29$ (10% MeOH-CH₂Cl₂). $[\alpha]^{20}_D = -11.1$ ($c = 1.06$). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.20-1.70 (m, 5 H), 1.75 (m, 1 H), 2.03 (sa, 2 H, 2 OH), 2.32 (sa, 1 H, OH), 3.42 (td, 1 H, $J = 8.8, 2.8$ Hz, H-2), 3.62 (dd, 1 H, $J = 6.9, 3.5$ Hz, H-6), 3.65 (dd, 1 H, $J = 9.4, 2.9$ Hz, H-3), 3.81 (m, 1 H, H-6), 3.85 (dd, 1 H, $J = 11.9, 1.8$ Hz, H-4), 3.97 (td, 1 H, $J = 3.5, 0.9$ Hz, H-5). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH₃), 22.7, 27.6, 30.9, 66.4, 69.5, 69.9, 70.4, 76.6. IR (película): 3369, 2956, 2926, 2861, 1650, 1453, 1259, 1109, 1070, 1032 cm⁻¹. EM (ES): 213 [M+Na]⁺ (100%).

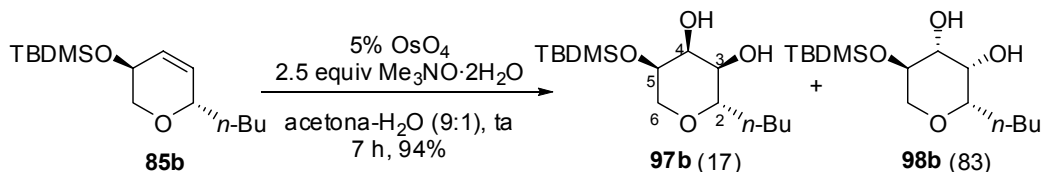
4.5.16. Síntesis de (+)-Triacetato de (2S,3S,4R,5S)-2-*n*-butiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo, **110a**



A partir del triol **99a** (14 mg, 0.074 mmol), Ac₂O (35 μ L, 0.370 mmol, 5 equiv), Et₃N (52 μ L, 0.370 mmol, 5 equiv) y DMAP (0.5 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) siguiendo el procedimiento general (5 días), se obtuvo el triacetato **110a**. La purificación cromatográfica (15-30% EtOAc-hexano) condujo a **110a** (17 mg, 0.054 mmol, 73%) como un aceite incoloro.

Datos de **110a**: $R_f = 0.33$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D = +7.0$ ($c = 0.91$). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.23-1.57 (m, 6 H), 2.00 (s, 3 H, CH₃CO), 2.10 (s, 3 H, CH₃CO), 2.12 (s, 3 H, CH₃CO), 3.60 (td, 1 H, $J = 9.0, 2.3$ Hz, H-2), 3.79 (dd, 1 H, $J = 13.1, 2.0$ Hz, H-6), 3.86 (ddd, 1 H, $J = 13.1, 2.0, 1.0$ Hz, H-6), 4.82 (dt, 1 H, $J = 4.1, 2.0$ Hz, H-5), 4.92 (dd, 1 H, $J = 9.5, 3.2$ Hz, H-3), 5.29 (td, 1 H, $J = 4.0, 0.7$ Hz, H-4). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH₃), 20.8 (2 C, CH₃CO), 21.0 (CH₃CO), 22.6, 27.3, 31.0, 65.3, 67.1, 69.5 (2 C), 74.1, 169.4 (C=O), 169.8 (C=O), 169.9 (C=O). IR (película): 2958, 2864, 1748, 1435, 1370, 1223, 1131, 1056, 938, 774 cm⁻¹. EM (ES): 339 [M+Na]⁺ (100%), 317 [M+1]⁺. Anal. calcd para C₁₅H₂₄O₇: C, 56.95; H, 7.65. Encontrado: C, 56.71; H, 7.83.

4.5.17. Síntesis de (-)-(2S,3R,4S,5R)-2-*n*-Butil-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, **97b** y (-)-(2S,3S,4R,5R)-2-*n*-Butil-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, **98b**.

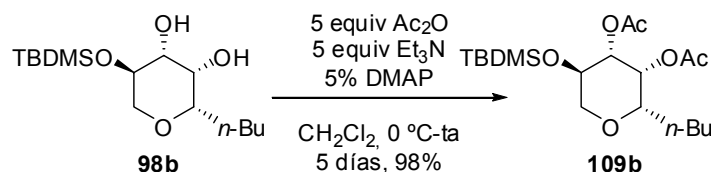


A partir del alcohol **85b** (17 mg, 0.063 mmol, 1 equiv), $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (18 mg, 0.158 mmol, 2.5 equiv) y OsO_4 [38 μL (2.5%), 0.003 mmol, 0.05 equiv], siguiendo el procedimiento general (7 h), se obtuvo una mezcla 17:83 de trioles **97b** y **98b**. La purificación cromatográfica (0-10% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **97b** (3 mg) como un aceite incoloro, **98b** (13 mg) como un sólido blanco y una mezcla de ambos isómeros (2 mg) (rendimiento combinado 18 mg, 0.059 mmol, 94%).

Datos de **97b**: $R_f = 0.45$ (10% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]^{20}_D = -13.7$ ($c = 0.27$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.06 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.08 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.87 (sa, 12 H, ^tBu , CH_3), 1.23-1.54 (m, 5 H), 1.74-1.84 (m, 1 H), 2.44 (sa, 1 H, OH), 3.24 (dd, 1 H, $J = 9.1, 3.0$ Hz, H-3), 3.33 (td ap, 1 H, $J = 8.0, 2.5$ Hz, H-2), 3.39 (t, 1 H, $J = 10.5$ Hz, H-6), 3.58 (ddd, 1 H, $J = 11.0, 5.4, 0.7$ Hz, H-6), 3.76 (ddd, 1 H, $J = 10.0, 5.4, 3.2$ Hz, H-5), 4.01 (t, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -4.9 (CH_3Si), -4.7 (CH_3Si), 14.0 (CH_3), 18.0, 22.8, 25.7 (3 C, ^tBu), 27.7, 31.4, 65.5, 68.7, 70.7, 71.6, 75.7. IR (película): 3445, 2950, 2929, 2855, 1464, 1362, 1255, 1160, 1099, 1054, 917, 838, 779 cm^{-1} . EM (ES): 327 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 305 $[\text{M}+1]^+$.

Datos de **98b**: $R_f = 0.30$ (10% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). pf : 69-71 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]^{20}_D = -23.2$ ($c = 1.58$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.06 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.09 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.87 (sa, 12 H, ^tBu , CH_3), 1.23-1.49 (m, 4 H), 1.51-1.61 (m, 1 H), 1.64-1.76 (m, 1 H), 2.19 (sa, 1 H, OH), 2.41 (sa, 1 H, OH), 3.06 (td ap, 1 H, $J = 9.8, 2.5$ Hz, H-6), 3.28 (ddd, 1 H, $J = 8.0, 5.7, 1.0$ Hz, H-2), 3.44 (dd, 1 H, $J = 8.5, 3.4$ Hz, H-4), 3.78-3.88 (m, 3 H, H-3, H-5, H-6). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -4.7 (CH_3Si), -4.5 (CH_3Si), 14.0 (CH_3), 18.0, 22.6, 25.7 (3 C, ^tBu), 28.0, 30.5, 69.3, 70.3, 70.7, 76.1, 79.0. IR (CHCl_3): 3411, 2954, 2926, 2855, 1462, 1247, 1111, 1088, 837, 777 cm^{-1} . EM (ES): 327 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 305 $[\text{M}+1]^+$.

4.5.18. Síntesis de (-)-Diacetato de (2S,3R,4R,5R)-2-*n*-butil-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4-diilo, **109b**.

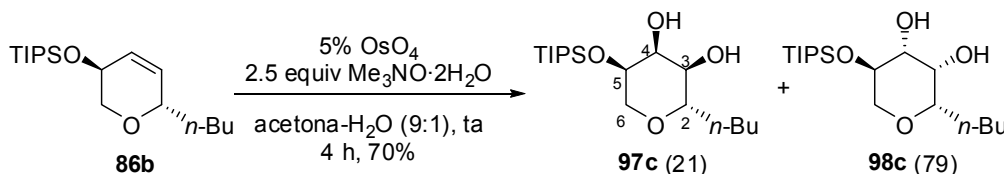


A partir del diol **98b** (11 mg, 0.036 mmol), Ac_2O (17 μL , 0.18 mmol, 5 equiv), Et_3N (25 μL , 0.18 mmol, 5 equiv) y DMAP (0.2 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv) siguiendo el procedimiento general (5 días), se obtuvo el diacetato **109b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo a **109b** (12 mg, 0.035 mmol, 98%) como un aceite incoloro.

Datos de **109b**: $R_f = 0.36$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D = -44.7$ ($c = 1.28$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.026 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.034 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.82 (s, 9 H, ^tBu), 0.85 (t, 3 H, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 1.21-1.39 (m, 5 H), 1.44-1.53 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H, CH_3CO), 2.12 (s, 3 H, CH_3CO), 3.20 (td, 1 H, $J = 9.8, 1.0$ Hz, H-6), 3.45 (dd ap, 1 H, $J = 4.5, 3.4$ Hz, H-2), 3.92 (dd, 1 H, $J = 10.4, 5.1$ Hz, H-6), 4.00 (dd, 1 H, $J = 9.8, 5.5$ Hz, H-5), 4.80 (dd, 1

H, $J = 9.3, 3.5$ Hz, H-4), 5.28 (dd, 1 H, $J = 3.5, 1.0$ Hz, H-3). ^{13}C RMN (75 MHz) δ -4.9 (CH₃Si), -4.8 (CH₃Si) 13.9 (CH₃), 18.0, 20.7 (CH₃CO), 20.8 (CH₃CO), 22.4, 25.5 (3 C, ^{*i*}Bu), 27.6, 30.4, 65.9, 70.4, 70.8, 75.4, 77.5, 170.2 (C=O), 170.5 (C=O). IR (película): 2958, 2932, 2859, 1750, 1464, 1375, 1362, 1242, 1224, 1106, 947, 868, 839, 779 cm⁻¹. EM (ES): 411 [M+Na]⁺ (100%). Anal. calcd para C₁₉H₃₆O₆Si: C, 58.73; H, 9.34; Si, 7.23. Encontrado: C, 58.44; H, 9.57.

4.5.19. Síntesis de (2S,3R,4S,5R)-2-*n*-Butil-5-(triisopropilsililoxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, 97c y (-)-(2S,3S,4R,5R)-2-*n*-Butil-5-(triisopropilsililoxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, 98c.

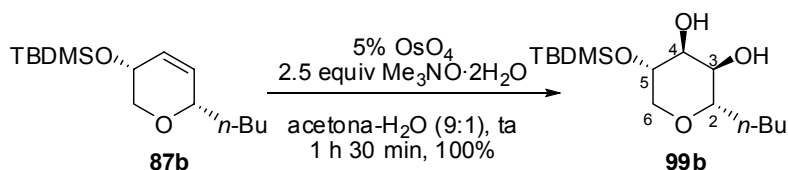


A partir del alcohol **86b** (22 mg, 0.070 mmol, 1 equiv), Me₃NO·2H₂O (20 mg, 0.175 mmol, 2.5 equiv) y OsO₄ [50 μ L (2.5%), 0.004 mmol, 0.05 equiv], siguiendo el procedimiento general (4 h), se obtuvo una mezcla 21:79 de dioles **97c** y **98c**. La purificación cromatográfica (60-100% CH₂Cl₂-hexano) condujo a **97c** impuro (2 mg, 0.006 mmol, 9%) y **98c** (15 mg, 0.043 mmol, 61%) como aceites incoloros.

Datos de **97c**: $R_f = 0.48$ (5% EtOAc-CH₂Cl₂). ^1H RMN (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 0.96-1.11 (m, 21 H, 3 ^{*i*}Pr), 1.13-1.38 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.41-1.51 (m, 1 H), 1.76-1.86 (m, 1 H), 2.34 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, OH), 2.54 (s, 1 H, OH), 3.20-3.35 (m, 2 H, H-2, H-3), 3.41 (t, 1 H, $J = 10.6$ Hz, H-6), 3.68 (ddd, 1 H, $J = 11.0, 5.4, 0.7$ Hz, H-6), 3.86 (ddd, 1 H, $J = 10.3, 5.5, 3.0$ Hz, H-5), 4.10 (t, 1 H, $J = 3.3$ Hz, H-4). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 12.1 (3 C, ^{*i*}Pr), 14.0 (CH₃), 17.9 (6 C, ^{*i*}Pr), 22.8, 27.7, 31.5, 65.7, 68.6, 70.9, 71.6, 75.6. IR (película): 3436, 2944, 2868, 1465, 1102, 1056, 883, 822 cm⁻¹. EM (ES): 369 [M+Na]⁺ (100%).

Datos de **98c**: $R_f = 0.33$ (5% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -19.0$ ($c = 1.13$). ^1H RMN (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.05 (s, 18 H, 6 CH₃), 0.99-1.21 (m, 3 H, 3 CH ^{*i*}Pr), 1.23-1.42 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.44-1.61 (m, 1 H), 1.65-1.77 (m, 1 H), 2.25 (sa, 2 H, 2 OH), 3.08 (dd, 1 H, $J = 12.6, 11.9$ Hz, H-6), 3.29 (ddd, 1 H, $J = 8.0, 5.7, 1.1$ Hz, H-2), 3.46 (dd, 1 H, $J = 8.3, 3.4$ Hz, H-4), 3.82 (dd, 1 H, $J = 3.3, 1.1$ Hz, H-3), 3.91-4.00 (m, 2 H, H-6, H-5). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 12.4 (3 C, ^{*i*}Pr), 14.0 (CH₃), 18.0 (6 C, ^{*i*}Pr), 22.6, 28.0, 30.5, 69.6, 70.6, 70.8, 76.6, 79.1. IR (película): 3436, 2944, 2867, 1464, 1132, 1104, 883, 824 cm⁻¹. EM (ES): 369 [M+Na]⁺ (100%). Anal. calcd para C₁₈H₃₈O₄Si: C, 62.38; H, 11.05; Si, 8.10. Encontrado: C, 62.53; H, 11.37.

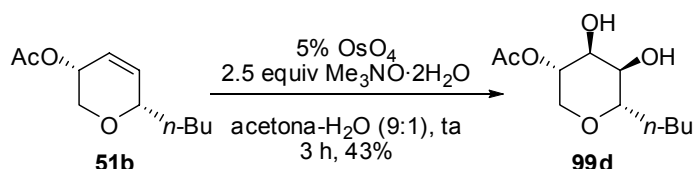
4.5.20. Síntesis de (-)-(2S,3R,4S,5S)-2-*n*-Butil-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)tetrahydro-2H-pirano-3,4-diol, **99b**.



A partir del alcohol **87b** (12 mg, 0.044 mmol, 1 equiv), $\text{Me}_3\text{NO}\cdot\text{2H}_2\text{O}$ (12 mg, 0.11 mmol, 2.5 equiv) y OsO_4 [28 μL (2.5%), 0.002 mmol, 0.05 equiv], siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min), se obtuvo el diol **99b** como único isómero. La purificación cromatográfica (0-10% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **99b** (13 mg, 0.044 mmol, 100%) como un sólido blanco.

Datos de **99b**: R_f = 0.28 (10% EtOAc- CH_2Cl_2). **pf**: 48-50 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = -1.6 (c = 1.08). **^1H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.06 (s, 6 H, 2 CH_3 TBDMS), 0.87 (s, 9 H, ^tBu), 0.88 (t, 3 H, J = 6.7 Hz, CH_3), 1.25-1.38 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.41-1.55 (m, 1 H), 1.61-1.68 (m, 1 H), 2.06 (sa, 1 H, OH), 2.35 (sa, 1 H, OH), 3.45 (dd, 1 H, J = 8.2, 3.3 Hz, H-2), 3.51 (ddd, 1 H, J = 12.0, 3.1, 1.2 Hz, H-6), 3.68 (m, 1 H, H-3), 3.72 (dd, 1 H, J = 12.0, 1.6 Hz, H-6), 3.79 (m, 2 H, H-4, H-5). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ -4.9 (CH_3Si), -4.7 (CH_3Si), 14.0 (CH_3), 18.1, 22.7, 25.8 (3 C, ^tBu), 27.7, 30.7, 66.6, 69.7, 70.5, 71.5, 75.6. **IR** (KBr): 3444, 2950, 2930, 2860, 1471, 1462, 1257, 1124, 1100, 1073, 1041, 883, 837, 778 cm^{-1} . **EM** (ES): 327 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). **Anal. calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$** : C, 59.17; H, 10.59; Si, 9.22. **Encontrado**: C, 58.83; H, 10.80.

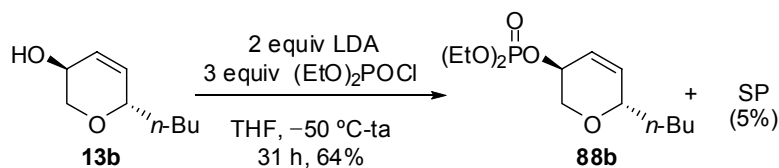
4.5.21. Síntesis de (-)-Acetato de (3S,4S,5R,6S)-6-*n*-butil-4,5-dihidroxitetrahydro-2H-pirano-3-ilo, **99d**.



A partir del acetato **51b** (20 mg, 0.100 mmol, 1 equiv), $\text{Me}_3\text{NO}\cdot\text{2H}_2\text{O}$ (28 mg, 0.25 mmol, 2.5 equiv) y OsO_4 [63 μL (2.5%), 0.005 mmol, 0.05 equiv], siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo el diol **99d** como único isómero. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **99d** (10 mg, 0.043 mmol, 43%) como un aceite incoloro.

Datos de **99d**: R_f = 0.16 (20% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ = -6.2 (c = 0.89). **^1H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH_3), 1.23-1.55 (m, 6 H, 2 CH_2 , CH, OH), 1.73-1.82 (m, 1 H, CH_2), 2.09 (s, 3 H, CH_3CO), 2.14 (m, 1 H, OH), 3.43 (td, 1 H, J = 9.0, 2.4 Hz, H-6), 3.55 (dd, 1 H, J = 9.3, 3.4 Hz, H-5), 3.75 (dq, 1 H, J = 12.9, 1.0 Hz, H-2), 3.84 (dd, 1 H, J = 12.9, 2.0 Hz, H-2), 3.97 (t, 1 H, J = 3.3 Hz, H-4), 4.86 (dt, 1 H, J = 3.8, 2.0 Hz, H-3). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 14.0 (CH_3), 21.1 (CH_3CO), 22.7, 27.6, 31.4, 64.5, 68.3, 69.5, 72.1, 75.6, 170.6 ($\text{C}=\text{O}$). **IR** (película): 3433, 2958, 2926, 2862, 1740, 1374, 1239, 1118, 1039, 978, 918, 875, 758 cm^{-1} . **EM** (ES): 255 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 233 $[\text{M}+1]^+$.

4.5.22. Síntesis de (+)-Dietil fosfato de (3S,6S)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, **88b**.



A una disolución fría ($-50\text{ }^{\circ}\text{C}$) de diisopropilamina ($93\text{ }\mu\text{L}$, 0.666 mmol , 2.6 equiv) en THF (0.7 mL , 2 mL/mmol alcohol) se adicionó *n*-BuLi (0.32 mL , 1.6 M en hexano, 0.512 mmol , 2 equiv) y la mezcla se agitó 15 min . Se adicionó una disolución de alcohol **13b** (40 mg , 0.256 mmol , 1 equiv) en THF (1.3 mL , 5 mL/mmol alcohol) y se agitó a baja temperatura 30 min . Se adicionó dietil clorofosfato ($55\text{ }\mu\text{L}$, 0.384 mmol , 1.5 equiv) y la reacción se agitó a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 min y después a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ otros 30 min , antes de dejarla a temperatura ambiente. Tras 4 h se realizó otra adición de clorofosfato ($55\text{ }\mu\text{L}$, 0.384 mmol , 1.5 equiv) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 31 h). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y H_2O (3 mL/mmol), se diluyó con Et_2O y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con Et_2O ($3 \times 4\text{ mL/mmol}$) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación cromatográfica ($10\text{-}50\%$ EtOAc-hexano) condujo a **88b** (48 mg , 0.164 mmol , 64%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (2 mg , 0.013 mmol , 5%).

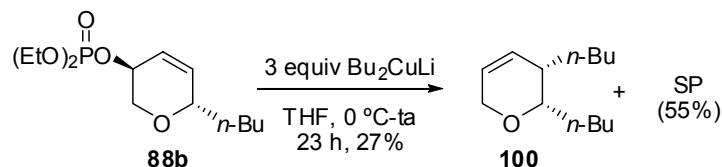
Datos de **88b**: $R_f = 0.26$ (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +34.4$ ($c = 0.25$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), **COSY** δ 0.87 (t, 3 H , $J = 7.0\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{ Bu}$), 1.31 (t, 6 H , $J = 7.1\text{ Hz}$, $2\text{ CH}_3\text{ fosfato}$), $1.20\text{-}1.40$ (m, 4 H , 2 CH_2), $1.41\text{-}1.32$ (m, 2 H , CH_2), 3.52 (dd, 1 H , $J = 11.2, 7.6\text{ Hz}$, H-2), 4.05 (m, 1 H , H-6), 4.09 (q, 4 H , $J = 7.2\text{ Hz}$, $2\text{ CH}_2\text{ fosfato}$), 4.14 (d ap, 1 H , $J = 5.4\text{ Hz}$, H-2), 4.84 (m, 1 H , H-3), $5.80\text{-}5.89$ (m, 2 H , H-4, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0 (CH_3), 16.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 16.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 22.6 , 27.2 , 34.1 , 63.8 , 63.9 , 66.5 , 68.4 , 73.8 , 125.0 , 134.1 . **IR** (película): 2956 , 2933 , 2864 , 1666 , 1459 , 1444 , 1396 , 1264 , 1166 , 1094 , 1031 , 904 , 803 cm^{-1} . **EM** (ES): 315 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

4.5.23. Procedimiento general para la alquilación $\text{S}_{\text{N}}2'$ de fosfatos alílicos.

En un matraz provisto de agitador magnético se generó una suspensión de sal de cobre [CuI , CuCN , (3 equiv)] en THF anhidro (10 mL/mmol de fosfato) y se desgasificó con argón durante $5\text{-}10\text{ minutos}$. La suspensión se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionaron $3\text{-}6\text{ equiv}$ de disolución del correspondiente organometálico. Se agitó la mezcla desde -78 hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y se añadió una disolución de fosfato en THF (5 mL/mmol fosfato). La mezcla se agitó de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente hasta que no se observó evolución (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y H_2O (3 mL/mmol), se diluyó con Et_2O y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con Et_2O ($3 \times 4\text{ mL/mmol}$) y las fases

orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla adecuada de eluyentes.

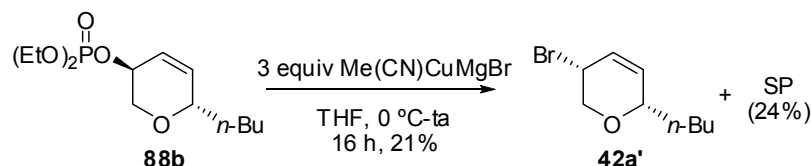
4.5.24. Síntesis de (+)-(2*S*,3*S*)-2,3-Di-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **100**.



A partir del fosfato **88b** (33 mg, 0.113 mmol, 1 equiv), CuI (66 mg, 0.339 mmol, 3 equiv) en THF (1.1 mL) y *n*-BuLi (0.42 mL, 1.6 M en hexano, 0.678 mmol, 6 equiv), siguiendo el procedimiento general (23 h), se obtuvo **100**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a **100** (6 mg, 0.031 mmol, 27%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (18 mg, 0.062 mmol, 55%).

Datos de **100**: $R_f = 0.20$ (30% CH₂Cl₂-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +90.6$ ($c = 0.34$). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.89 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.23-1.58 (m, 12 H, 6 CH₂), 1.92 (sa, 1 H, H-3), 3.48 (ddd, 1 H, $J = 7.9, 4.5, 3.4$ Hz, H-2), 4.14 (q ap, 2 H, $J = 2.2$ Hz, H-6), 5.66 (dtd, 1 H, $J = 10.3, 2.4, 1.2$ Hz, H-5), 5.89 (ddt, 1 H, $J = 10.2, 5.5, 2.4$ Hz, H-4). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0 (2 C, CH₃), 22.8, 23.1, 28.3, 28.7, 29.2, 31.5, 37.2, 66.3, 76.8, 125.8, 129.6. IR (película): 2959, 2926, 2855, 1460, 1260, 1095, 1024, 803 cm⁻¹. EM (ES): 219 [M+Na]⁺, 197 [M+1]⁺.

4.5.25. Síntesis de (3*R*,6*S*)-3-Bromo-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-pirano, **42a'**.



A partir del fosfato **88b** (25 mg, 0.086 mmol, 1 equiv), CuCN (23 mg, 0.258 mmol, 3 equiv) en THF (0.9 mL) y MeMgBr (0.12 mL, 2.13 M, 0.258 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general (16 h), se obtuvo **42a'**. La purificación cromatográfica (5-30% Et₂O-hexano) condujo a **42a'** (4 mg, 0.018 mmol, 21%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (6 mg, 0.021 mmol, 24%).

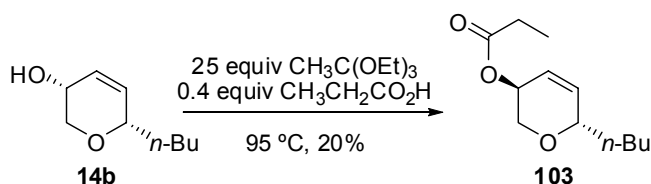
Datos de **42a'**: $R_f = 0.47$ (30% Et₂O-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃ Bu), 1.26-1.49 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.55-1.70 (m, 2 H, CH₂), 3.97 (dd, 1 H, $J = 12.9, 2.7$ Hz, H-2), 4.15 (dt, 1 H, $J = 12.9, 1.5$ Hz, H-2), 4.20 (m, 1 H, H-6), 4.53 (dtd, 1 H, $J = 5.0, 2.6, 0.8$ Hz, H-3), 5.75 (ddd, 1 H, $J = 10.1, 1.6, 0.7$ Hz, H-5), 6.00 (dddd, 1 H, $J = 10.0, 4.9, 2.2, 1.2$ Hz, H-4). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH₃), 22.7, 27.2, 34.4, 43.8, 69.8, 74.1, 126.4, 133.6. IR

(Película): 2956, 2920, 2850, 1441, 1259, 1071, 1029, 874 cm^{-1} . **EM** (ES): 283 $[\text{M}+2\text{MeOH}]^+$ (100%), 241 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4.5.26. Procedimiento general para los intentos de transposición Claisen-Johnson.

Un vial Kimble se cargó con 1 equiv de sustrato, 25 equiv de ortoacetato de trietilo y 0.4 equiv de ácido propiónico. Se borboteó argón en la disolución durante 5-10 min se cerró el sistema y se introdujo en un baño de silicona precalentado a 90-95 °C agitando hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). Una vez finalizada la reacción la mezcla se concentró a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

4.5.27. Síntesis de Propionato de (3*S*,6*S*)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **103**.



A partir del alcohol **14b** (19 mg, 0.122 mmol, 1 equiv), ortoacetato de trietilo (0.56 mL, 3.03 mmol, 25 equiv) y ácido propiónico (4 μL , 0.049 mmol, 0.4 equiv), siguiendo el procedimiento general, en lugar del producto de transposición esperado, se obtuvo el propionato **103**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **103** (5 mg, 0.024 mmol, 20%) como un aceite incoloro.

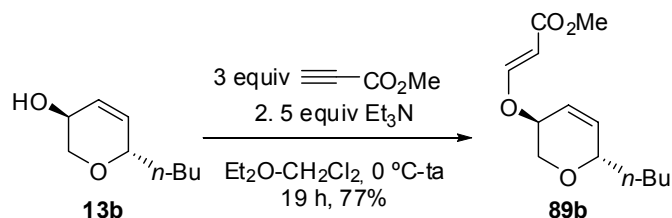
Datos de **103**: R_f = 0.25 (80% CH_2Cl_2 -hexano). ^1H RMN (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CH_3 Bu), 1.12 (t, 3 H, J = 7.6 Hz, CH_3 Et), 1.23-1.49 (m, 6 H, 3 CH_2), 2.33 (q, 2 H, J = 7.6 Hz, CH_2 Et), 3.50 (dd, 1 H, J = 11.5, 6.0 Hz, H-2), 4.09 (dd ap, 1 H, J = 7.0, 4.5 Hz, H-2), 4.11-4.14 (m, 1 H, H-6), 5.22 (m, 1 H, H-3), 5.78 (dt, 1 H, J = 10.5, 2.2 Hz, H-5), 5.88 (d, 1 H, J = 10.7 Hz, H-4). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH_3), 22.6, 27.4, 27.6, 29.7, 33.7, 64.3, 65.0, 73.6, 123.9, 134.4, 174.1 ($\text{C}=\text{O}$). IR (película): 2956, 2933, 2861, 1739, 1463, 1424, 1362, 1271, 1181, 1096, 1082, 1021, 974, 806 cm^{-1} . **EM** (ES): 235 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

4.5.28. Procedimiento general para la síntesis de acrilatos de metilo.

A una disolución de propiolato de metilo (3 equiv) en Et_2O anhidro (5 mL/mmol propiolato) a 0 °C bajo argón, se adicionó Et_3N (2.5 equiv) y la mezcla se agitó 20 min. Se adicionó una disolución de alcohol (1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL/mmol alcohol) y se agitó de 0 °C a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con H_2O (4 mL/mmol), se diluyó con EtOAc y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron

a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

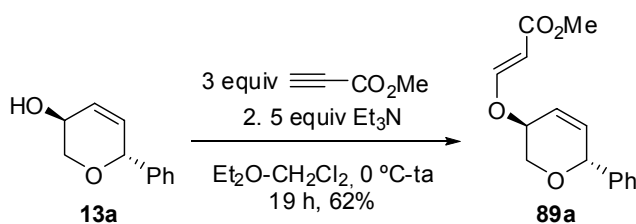
4.5.29. Síntesis de (+)-(E)-3-[(3S,6S)-6-*n*-Butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-iloxi]acrilato de metilo, **89b**.



A partir del alcohol **13b** (62 mg, 0.397 mmol, 1 equiv), propiolato de metilo (0.11 mL, 1.19 mmol, 3 equiv) y Et₃N (0.14 mL, 0.993 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (19 h), se obtuvo el acrilato **89b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **89b** (73 mg, 0.304 mmol, 77%) como un aceite incoloro.

Datos de **89b**: $R_f = 0.33$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +77.1$ ($c = 0.21$). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.26-1.40 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.41-1.52 (m, 2 H, CH₂), 3.53 (dd, 1 H, $J = 11.2, 7.3$ Hz, H-2), 3.68 (s, 3 H, CO₂Me), 4.08 (m, 1 H, H-6), 4.11 (ddd, 1 H, $J = 11.2, 5.1, 1.0$ Hz, H-2), 4.52 (m, 1 H, H-3), 5.30 (d, 1 H, $J = 12.7$ Hz, OCH=CHCO₂Me), 5.83 (dtd, 1 H, $J = 10.5, 2.2, 1.0$ Hz, H-4), 5.92 (dt, 1 H, $J = 10.5, 1.6$ Hz, H-5), 7.55 (d, 1 H, $J = 12.5$ Hz, OCH=CHCO₂Me). ¹³C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH₃), 22.6, 27.3, 34.0, 51.2, 65.4, 72.2, 73.9, 98.0 (OCH=CHCO₂Me), 123.3, 135.1, 160.9 (OCH=CHCO₂Me), 168.1 (C=O). IR (película): 2956, 2932, 2862, 1718, 1643, 1624, 1436, 1251, 1192, 1140, 1051, 962, 834, 748 cm⁻¹. EM (ES): 241 [M+1]⁺. Anal. calcd para C₁₃H₂₀O₄: C, 64.98; H, 8.39. Encontrado: C, 65.21; H, 8.03.

4.5.30. Síntesis de (+)-(E)-3-[(3S,6R)-6-Fenil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-iloxi]acrilato de metilo, **89a**.

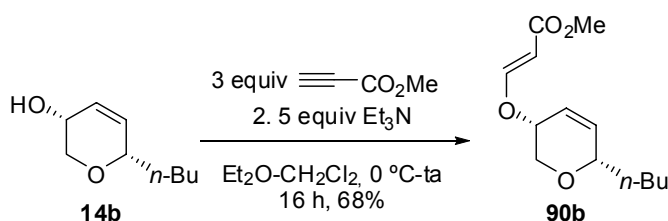


A partir del alcohol **13a** (25 mg, 0.142 mmol, 1 equiv), propiolato de metilo (38 μ L, 0.426 mmol, 3 equiv) y Et₃N (49 μ L, 0.355 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (19 h), se obtuvo el acrilato **89a**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **89a** (23 mg, 0.088 mmol, 62%) como un aceite incoloro.

Datos de **89a**: $R_f = 0.28$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +168.2$ ($c = 0.92$). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 3.69 (s, 3 H, CO₂Me), 3.72 (dd, 1 H, $J = 11.7, 6.1$ Hz, H-2), 4.09 (dd, 1 H,

$J = 11.9, 4.7$ Hz, H-2), 4.58 (m, 1 H, H-3), 5.19 (q, 1 H, $J = 2.1$ Hz, H-6), 5.35 (d, 1 H, $J = 12.5$ Hz, $\text{OCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 6.05 (dt, 1 H, $J = 10.3, 2.5$ Hz, H-4), 6.17 (dt, 1 H, $J = 10.5, 1.7$ Hz, H-5), 7.28-7.39 (m, 5 H, Ar-H), 7.61 (d, 1 H, $J = 12.5$ Hz, $\text{OCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 51.2, 65.2, 71.7, 75.5, 98.2 ($\text{OCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 123.7, 127.6 (2 C), 128.4, 128.6 (2 C), 134.1, 138.9, 160.8 ($\text{OCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 168.1 (C=O). IR (película): 2952, 2926, 2852, 1709, 1642, 1450, 1438 1335, 1290, 1261, 1229, 1195, 1141, 1057, 975, 836, 758, 701 cm^{-1} . EM (ES): 283 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 261 $[\text{M}+1]^+$.

4.5.31. Síntesis de (-)-(E)-3-[(3R,6S)-6-*n*-Butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-iloxi]acrilato de metilo, 90b.



A partir del alcohol **14** (26 mg, 0.166 mmol, 1 equiv), propiolato de metilo (44 μL , 0.498 mmol, 3 equiv) y Et_3N (58 μL , 0.415 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (16 h), se obtuvo el acrilato **90b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **90b** (27 mg, 0.112 mmol, 68%) como un aceite incoloro.

Datos de **90b**: $R_f = 0.27$ (20% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} = -113.5$ ($c = 0.34$). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 Bu), 1.23-1.47 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.48-1.65 (m, 2 H, CH_2), 3.67 (s, 3 H, CO_2Me), 3.72 (dd, 1 H, $J = 12.9, 2.7$ Hz, H-2), 3.96 (ddd, 1 H, $J = 7.1, 5.4, 1.7$ Hz, H-6), 4.09 (dt, 1 H, $J = 12.7, 1.3$ Hz, H-2), 4.25 (d ap, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-3), 5.28 (d, 1 H, $J = 12.6$ Hz, $\text{OCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 5.91 (ddt, 1 H, $J = 10.3, 4.6, 1.7$ Hz, H-4), 6.08 (dq, 1 H, $J = 10.3, 0.7$ Hz, H-5), 7.65 (d, 1 H, $J = 12.5$ Hz, $\text{OCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH_3), 22.6, 27.2, 34.3, 51.1, 67.5, 71.6, 74.0, 97.6 ($\text{OCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 121.0, 137.8, 161.0 ($\text{OCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 168.2 (C=O). IR (película): 2957, 2932, 2861, 1714, 1641, 1621, 1437, 1285, 1192, 1137, 1047, 825 cm^{-1} . EM (ES): 263 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 241 $[\text{M}+1]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 64.98; H, 8.39. Encontrado: C, 64.69; H, 8.55.

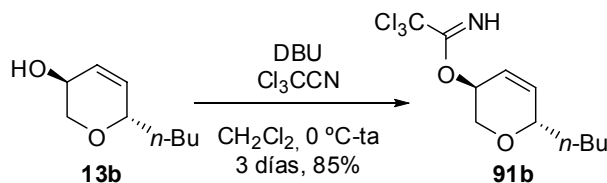
4.5.32. Procedimiento general para la síntesis de tricloroacetimidatos.^{181g}

A una disolución fría (0 °C) de alcohol (1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (25 mL/mmol) se adicionó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (2.4 equiv) y tricloroacetnitrilo (3 equiv) y la mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se filtró por gel de sílice y se eliminó el disolvente a presión

¹⁸¹ (g) Swift, M. D.; Sutherland, A. Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 3889-3891.

reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

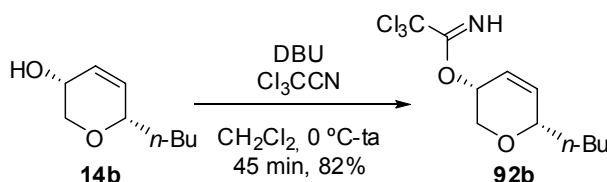
4.5.33. Síntesis de (-)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*S*,6*S*)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **91b**.



A partir del alcohol **13b** (23 mg, 0.146 mmol, 1 equiv), DBU (52 μ L, 0.350 mmol, 2.4 equiv) y Cl_3CCN (44 μ L, 0.438 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 días), se obtuvo el tricloroacetimidato **91b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo a **91b** (37 mg, 0.124 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

Datos de **91b**: R_f = 0.33 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -59.0$ (c = 0.20). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CH_3 Bu), 1.23-1.60 (m, 6 H, 3 CH_2), 3.63 (dd, 1 H, J = 11.2, 7.2 Hz, H-2), 4.12 (m, 1 H, H-6), 4.22 (dd, 1 H, J = 11.2, 5.1 Hz, H-2), 5.39 (m, 1 H, H-3), 5.92 (s, 2 H, H-4, H-5), 8.34 (sa, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz), HSQC δ 14.0 (CH_3), 22.6, 27.3, 33.9, 64.7 (C-2), 69.6 (C-3), 73.8 (C-6), 91.3 (CCl_3) 123.2, 134.8, 162.1 (C=NH). IR (película): 3362, 2956, 1718, 1441, 1259, 1071, 823 cm^{-1} . EM (ES): 301 $[\text{M}+1]^+$.

4.5.34. Síntesis de (-)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*R*,6*S*)-6-*n*-butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **92b**.

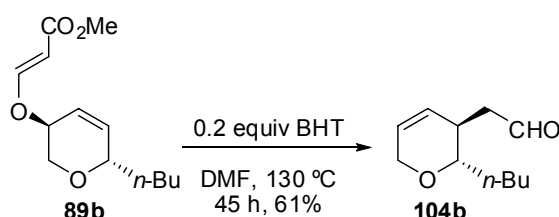


A partir del alcohol **14b** (23 mg, 0.147 mmol, 1 equiv), DBU (53 μ L, 0.353 mmol, 2.4 equiv) y Cl_3CCN (44 μ L, 0.441 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general (45 min), se obtuvo el tricloroacetimidato **92b**. La purificación cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) condujo a **92b** (36 mg, 0.120 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

Datos de **92b**: R_f = 0.29 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -83.3$ (c = 0.33). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH_3 Bu), 1.23-1.42 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.44-1.65 (m, 2 H, CH_2), 3.77 (dd, 1 H, J = 13.0, 2.6 Hz, H-2), 4.02 (t, 1 H, J = 5.4 Hz, H-6), 4.19 (d, 1 H, J = 13.0 Hz, H-2), 5.09 (d, 1 H, J = 2.1 Hz, H-3), 5.99-6.09 (m, 2 H, H-4, H-5), 8.27 (sa, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0 (CH_3), 22.7, 27.1, 34.3, 66.8, 69.5, 73.8, 91.5, 121.2, 137.3, 162.3 (C=NH). IR (película): 3345, 2962, 2932, 2855, 1661, 1446, 1350, 1285, 1262, 1084, 1024, 798 cm^{-1} . EM (ES): 347 $[\text{M}+2\text{Na}]^+$ (100%), 317 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 301 $[\text{M}+1]^+$.

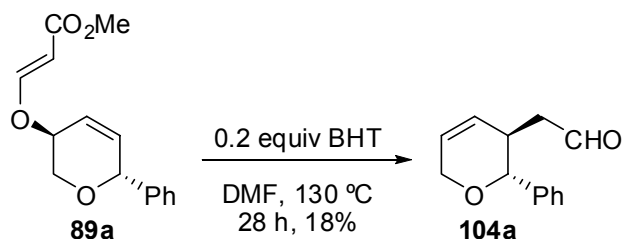
4.5.35. Procedimiento general para la transposición de Claisen de acrilatos de metilo.

A una disolución de acrilato (1 equiv) en DMF (10 mL/mmol) en un vial Kimble, se adicionó BHT (0.2 equiv) y se borboteó argón en la disolución durante 5 min. Se cerró el sistema y se introdujo en un baño de silicona precalentado a 130 °C agitando hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con H₂O (4 mL/mmol), se diluyó con EtOAc y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 4 mL/mmol), con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

4.5.36. Síntesis de (-)-2-[(2*S*,3*R*)-2-*n*-Butil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]acetaldehído, 104b.

A partir del acrilato **89b** (39 mg, 0.162 mmol, 1 equiv) y BHT (7 mg, 0.032 mmol, 0.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (45 h) se obtuvo el aldehído **104b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **104b** (18 mg, 0.099 mmol, 61%) como un aceite incoloro.

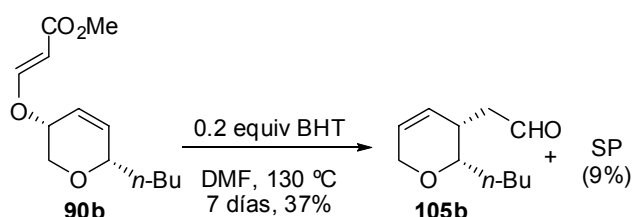
Datos de **104b**: R_f = 0.36 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -57.4 (c = 1.52). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.19-1.39 (m, 3 H, 2 CH₂, CH), 1.42-1.54 (m, 3 H, 2 CH₂, CH), 2.36 (ddd, 1 H, J = 18.1, 9.0, 2.2 Hz, CH₂CHO), 2.55 (ddd, 1 H, J = 18.1, 5.1, 1.2 Hz, CH₂CHO), 2.56 (dd ap, 1 H, J = 4.7, 2.4 Hz, H-3), 3.25 (q ap, 1 H, J = 6.3 Hz, H-2), 4.04 (dq, 1 H, J = 16.6, 2.4 Hz, H-6), 4.13 (dq, 1 H, J = 16.6, 2.4 Hz, H-6), 5.65 (dq, 1 H, J = 10.2, 2.2 Hz, H-5), 5.76 (dq, 1 H, J = 10.2, 2.2 Hz, H-4), 9.78 (dd, 1 H, J = 2.3, 1.3 Hz, CHO). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 14.0 (CH₃), 22.7, 27.8, 32.2, 34.0, 46.7, 63.9, 77.0, 126.9, 127.0, 201.4 (C=O). **IR** (película): 3018, 2958, 2933, 2873, 1722, 1467, 1436, 1380, 1246, 1217, 1113, 974, 757 cm⁻¹. **EM** (ES): 237 [M+Na+MeOH]⁺, 183 [M+1]⁺ (100%). **Anal. calcd para C₁₁H₁₈O₂**: C, 72.49; H, 9.95. **Encontrado**: C, 72.16; H, 9.75.

4.5.37. Síntesis de 2-[(2*R*,3*R*)-2-Fenil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]acetaldehído, 104a.

A partir del acrilato **89a** (13 mg, 0.050 mmol, 1 equiv) y BHT (2 mg, 0.010 mmol, 0.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (28 h), se obtuvo el aldehído **104a**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **104a** impuro (2 mg, 0.009 mmol, 18%) como un aceite incoloro.

Datos parciales de **104a**: $R_f = 0.27$ (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.28 (ddd, 1 H, $J = 16.8, 8.5, 2.2$ Hz, CH_2CHO), 2.36 (ddd, 1 H, $J = 17.1, 4.9, 1.2$ Hz, CH_2CHO), 3.01 (m, 1 H, H-3), 3.62 (dt, 1 H, $J = 13.2, 6.7$ Hz, H-6), 3.68 (d, 1 H, $J = 12.9$ Hz, H-6), 4.29 (m, 1 H, H-2), 5.78 (dq, 1 H, $J = 10.3, 2.0$ Hz, H-5), 5.86 (dq, 1 H, $J = 10.3, 2.3$ Hz, H-4), 7.26-7.35 (m, 5 H, Ar-H), 9.56 (dd, 1 H, $J = 2.2, 1.2$ Hz, CHO). EM (ES): 261 $[\text{M}+\text{Na}+2\text{H}_2\text{O}]^+$ (100%), 257 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$.

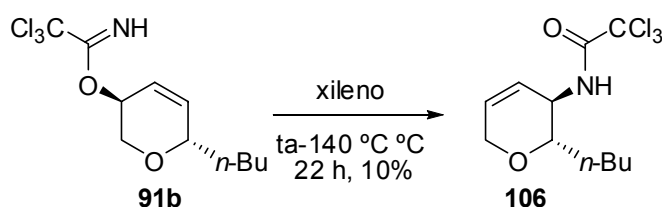
4.5.38. Síntesis de (+)-2-[(2S,3S)-2-*n*-Butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]acetaldehído, **105b**.



A partir del acrilato **90b** (32 mg, 0.133 mmol, 1 equiv) y BHT (6 mg, 0.027 mmol, 0.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 días), se obtuvo el aldehído **105b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **105b** (9 mg, 0.049 mmol, 37%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (3 mg, 0.012 mmol, 9%).

Datos de **105b**: $R_f = 0.33$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +79.4$ ($c = 0.36$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.23-1.50 (m, 6 H, 3 CH_2), 2.50 (m, 1 H, H-3), 2.50 (ddd, 1 H, $J = 17.7, 6.5, 2.0$ Hz, CH_2CHO), 2.56 (ddd, 1 H, $J = 18.1, 7.7, 1.6$ Hz, CH_2CHO), 3.55 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 4.6, 2.4$ Hz, H-2), 4.16 (m, 2 H, H-6), 5.74 (dtd, 1 H, $J = 10.3, 2.4, 0.7$ Hz, H-5), 5.91 (ddt, 1 H, $J = 10.3, 4.9, 2.5$ Hz, H-4), 9.83 (t, 1 H, $J = 1.8$ Hz, CHO). NOESY-1D H-2/H-3: 1.0%; H-2/H-6: 2.1%. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0 (CH_3), 22.7, 28.1, 32.3, 33.2, 43.7, 66.7, 76.1, 127.2, 128.2, 202.3 (C=O). IR (película): 2956, 2932, 2855, 1725, 1449, 1183, 1092 cm^{-1} . EM (ES): 205 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 200 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

4.5.39. Síntesis de (-)-N-[(2S,3R)-2-*n*-Butil-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **106**.

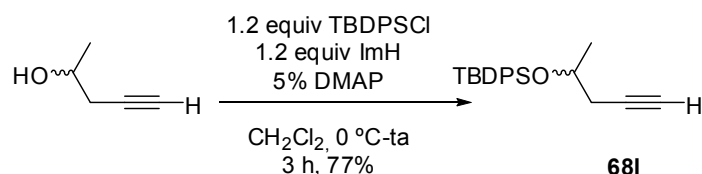


Una disolución de tricloroacetimidato **91b** (32 mg, 0.106 mmol, 1 equiv) en xileno anhidro (1.6 mL, 15 mL/mmol) bajo argón se agitó a temperatura ambiente durante 12 h

calentando después a 140 °C en baño de silicona hasta que no se observó más evolución (CCF, 22 h). Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5-30% EtOAc-hexano) para obtener **106** (3 mg, 0.01 mmol, 10%) como un aceite incoloro.

Datos de **106**: $R_f = 0.29$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -50.6$ ($c = 0.09$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.20-1.40 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.47-1.63 (m, 2 H, CH₂), 3.47 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 5.9, 4.2$ Hz, H-2), 4.12-4.16 (m, 2 H, H-6), 4.28 (m, 1 H, H-3), 5.72 (ddt, 1 H, $J = 10.3, 3.4, 2.2$ Hz, H-5), 5.98 (ddd, 1 H, $J = 10.3, 4.2, 2.7$ Hz, H-4), 6.60 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz), HSQC δ 14.0 (CH₃), 22.6, 27.7, 30.9, 49.0 (C-3), 63.1 (C-6), 77.0 (C-2), 94.3 (CCl₃), 123.5 (C-5), 130.5 (C-4), 161.5 (C=O). IR (Película): 3042, 2957, 2932, 2858, 1693, 1538, 1467, 1376, 1302, 1254, 1120, 1088, 1020, 843, 822, 744, 689 cm⁻¹. EM (ES): 322 [M+Na]⁺, 300 [M+1]⁺ (100%).

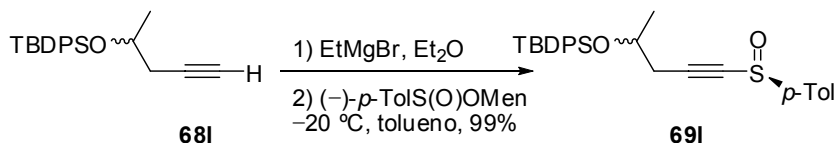
4.5.40. Síntesis de *tert*-Butildifenil(pent-4-in-2-iloxi)silano, **68I**.²⁰⁷



A partir de 4-pentin-2-ol (1 mL, 10.4 mmol, 1 equiv), imidazol (850 mg, 12.48 mmol, 1.2 equiv), TBDPSCI (3.3 mL, 12.48 mmol, 1.2 equiv) y DMAP (64 mg, 0.52, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el alquínol protegido **68I**. La purificación cromatográfica (1-10% EtOAc-hexano) condujo al alquino **68I** (2.57 g, 7.97 mmol, 77%) como un aceite incoloro.

Datos de **68I**: $R_f = 0.56$ (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.08 (s, 9 H, ^tBu), 1.21 (d, 3 H, $J = 6.0$ Hz, H-1), 1.94 (t, 1 H, $J = 3.0$ Hz, H-5), 2.32 (m, 2 H, H-3), 3.99 (sext, 1 H, $J = 6.0$ Hz, H-2), 7.40 (m, 6 H, Ar-H), 7.69 (m, 4 H, Ar-H).

4.5.41. Síntesis de (+)-*tert*-Butildifenil[5-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)pent-4-in-2-iloxi]silano, **69I**.

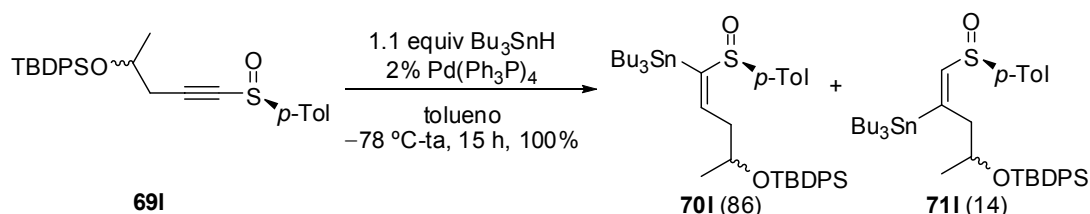


A partir del alquino **68I** (2.27 g, 7.04 mmol, 2.2 equiv), con Mg seco (156 mg, 6.4 mmol, 2 equiv), EtBr (0.53 mL, 7.04 mmol, 2.2 equiv) y (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (961 mg, 3.2 mmol, 1 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el alquínil sulóxido **69I**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo al alquínil sulfóxido **69I** (1.47 g, 3.19 mmol, 99%) como un aceite incoloro.

²⁰⁷ Pothier, N; Goldstein, S; Deslongchamps, P. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 604-620.

Datos de **69I**: $R_f = 0.22$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +12.9$ ($c = 0.51$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.01 (s, 18 H, ^tBu , 2 isom), 1.14 (d, 3 H, $J = 5.9$ Hz, H-1, 1 isom), 1.15 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-1, 1 isom), 2.40 (s, 6 H, Me-*p*-Tol, 2 isom), 2.50 (d, 2 H, $J = 6.1$ Hz, H-3, 1 isom), 2.50 (d, 2 H, $J = 5.6$ Hz, H-3, 1 isom), 3.98 (quint d, 2 H, $J = 6.0, 1.0$ Hz, H-2, 2 isom), 7.28-7.44 (m, 16 H, Ar-H), 7.59-7.70 (m, 12 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.1 (^tBu , 2 C), 21.5 (Me-*p*-Tol, 2 C), 23.0, 23.1, 26.8 (6 C, ^tBu), 30.2 (2 C), 67.3 (2 C), 79.8 (2 C), 102.7 (2 C), 125.1 (2 C-Ar), 125.2 (2 C-Ar), 127.6 (2 C-Ar), 127.7 (2 C-Ar), 129.7 (2 C-Ar), 129.8 (2 C-Ar), 130.1 (4 C-Ar), 133.6 (2 C-Ar), 133.8 (2 C-Ar), 135.7 (12 Ar-C), 141.2 (2 C-Ar), 142.2 (2 C-Ar). IR (película): 3068, 2956, 2931, 2891, 2855, 2184, 1588, 1471, 1428, 1376, 1129, 1112, 1062, 994, 976, 703 cm^{-1} . EM (ES): 483 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SSi}$: C, 73.00; H, 7.00; S, 6.96; Si, 6.10. Encontrado: C, 72.79; H, 6.79; S, 7.22.

4.5.42. Síntesis de (-)-*terc*-Butildifenil[(*E*)-5-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)-5-(tributilestannil)pent-4-en-2-iloxi]silano, **70I**.

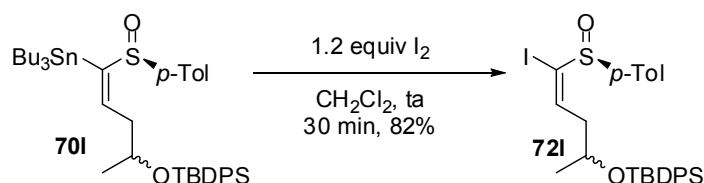


A partir del alquiniil sulfóxido **69I** (1.4 g, 3.04 mmol), Bu_3SnH (0.90 mL, 3.34 mmol, 1.1 equiv) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (70 mg, 0.061 mmol, 0.02 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 h) se obtuvo una mezcla 86:14 de estannanos **70I** y **71I**. La purificación cromatográfica (2-20% EtOAc-hexano) condujo a **70I** (2.0 g, 2.6 mmol, 86%) y **71I** (313 mg, 0.42 mmol, 14%) como aceites incoloros.

Datos de **70I**: $R_f = 0.26$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -42.6$ ($c = 0.57$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.71-0.92 (m, 18 H, 6 CH_3), 1.045 (s, 9 H, ^tBu , 1 isom), 1.050 (s, 9 H, ^tBu , 1 isom), 1.10 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-1, 1 isom), 1.11 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-1, 1 isom), 1.14-1.45 (m, 36 H, 18 CH_2), 2.35 (s, 3 H, Me-*p*-Tol, 1 isom), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol, 1 isom), 2.43 (dt, 1 H, $J = 14.9, 5.1$ Hz, H-3, 1 isom), 2.55 (dt, 1 H, $J = 14.9, 5.7$ Hz, H-3, 1 isom), 2.75-2.86 (m, 2 H, H-3, 2 isom), 4.01 (m, 2 H, H-2, 2 isom), 6.30 (dd, 1 H, $J = 7.8, 5.9$ Hz, H-4, 1 isom), 6.46 (dd, 1 H, $J = 8.9, 5.0$ Hz, H-4, 1 isom), 7.12-7.21 (m, 4 H, Ar-H), 7.29-7.45 (m, 16 H, Ar-H), 7.65-7.74 (m, 8 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 11.3 (3 C), 11.4 (3 C), 13.6 (6 C), 19.2 (^tBu , 2 C), 21.3 (Me-*p*-Tol, 2 C), 23.0, 23.3, 27.0 (8 C), 27.2 (6 C), 28.8 (8 C), 41.5, 42.2, 68.2, 68.9, 124.4 (2 C), 127.5 (4 C), 127.7 (4 C), 129.5 (5 C), 129.6, 129.7, 133.9, 134.0, 134.1, 134.3, 135.8 (8 C), 139.9, 142.3, 142.5, 144.7, 145.1, 157.8, 158.5. IR (película): 3068, 3050, 2957, 2926, 2855, 1588, 1488, 1463, 1428, 1377, 1362, 1129, 1112, 1079, 1037, 821, 804, 739, 702 cm^{-1} . EM (ES): 775 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 695 $[\text{M}-^t\text{Bu}]$ (100%).

Datos de (–)-*tert*-Butildifenil[(*E*)-5-((*R*)-*p*-tolilsulfinil)-4-(tributilestannil)pent-4-en-2-iloxi]silano, **71I**: $R_f = 0.10$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -56.7$ ($c = 0.82$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.63-0.81 (m, 18 H, 6 CH₃), 0.98 (d, 6 H, $J = 5.9$ Hz, H-1, 2 isom), 1.05 (s, 18 H, ^tBu, 2 isom), 1.09-1.42 (m, 36 H, 18 CH₂, 2 isom), 2.37 (s, 6 H, Me-*p*-Tol, 2 isom), 2.70 (dd, 1 H, $J = 12.9$, 2.7 Hz, H-3, 1 isom), 2.85 (ddd, 1 H, $J = 14.4$, 4.4, 1.2 Hz, H-3, 1 isom), 3.25 (dd, 2 H, H-3, 2 isom), 3.83 (m, 1 H, H-2, 1 isom), 3.92 (m, 1 H, H-2, 1 isom), 6.14 (d, 1 H, $J = 1.0$ Hz, H-5, 1 isom), 6.19 (d, 1 H, $J = 1.0$ Hz, H-5, 1 isom), 7.23-7.26 (m, 4 H, Ar-H), 7.30-7.42 (m, 16 H, Ar-H), 7.67-7.74 (m, 8 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 10.1 (3 C), 13.5 (4 C), 13.6, 14.2, 19.1, 21.1, 21.3 (Me-*p*-Tol, 2 C), 23.0, 23.4, 26.9 (8 C), 27.1 (5 C), 27.2, 28.7 (6 C), 28.9, 45.7, 60.3, 69.1, 69.4, 124.1, 124.4 (3 C), 127.6 (6 C), 127.7 (4 C), 129.6 (2 C), 129.7, 129.8 (4 C), 133.9 (2 C), 134.1, 134.2, 135.8 (8 C), 140.6, 140.9, 141.9, 144.8, 145.5, 155.6, 157.1. IR (película): 3068, 3044, 2956, 2929, 2857, 1590, 1492, 1463, 1428, 1376, 1126, 1111, 1082, 1043, 997, 822, 739, 703 cm⁻¹. EM (ES): 775 [M+Na]⁺ (100%).

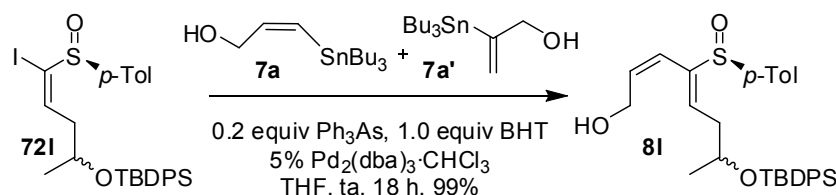
4.5.43. Síntesis de (–)-*tert*-Butildifenil[(*E*)-5-iodo-5-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)pent-4-en-2-iloxi]silano, **72I**.



A partir del estannano **70I** (2.0 g, 2.66 mmol), y yodo (810 mg, 3.19 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (30 min) se obtuvo el yoduro **72I**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **72I** (1.29 g, 2.19 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

Datos de **72I**: $R_f = 0.26$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -54.8$ ($c = 1.81$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.05 (s, 9 H, ^tBu, 1 isom), 1.06 (s, 9 H, ^tBu, 1 isom), 1.15 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-1, 1 isom), 1.16 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-1, 1 isom), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol, 1 isom), 2.38 (s, 3 H, Me-*p*-Tol, 1 isom), 2.56 (ddd, 1 H, $J = 14.8$, 6.6, 5.1 Hz, H-3, 1 isom), 2.75 (ddd, 1 H, $J = 14.6$, 7.7, 6.1 Hz, H-3, 1 isom), 2.83 (ddd, 1 H, $J = 14.9$, 7.8, 5.9 Hz, H-3, 1 isom), 2.94 (ddd, 1 H, $J = 14.8$, 9.0, 5.9 Hz, H-3, 1 isom), 4.01 (quint, 2 H, $J = 6.0$ Hz, H-2, 2 isom), 6.89 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-4), 6.94 (dd, 1 H, $J = 8.8$, 6.3 Hz, H-4), 7.20-7.25 (m, 6 H, Ar-H), 7.31-7.46 (m, 14 H, Ar-H), 7.61-7.68 (m, 8 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.2 (2 C), 21.5 (Me-*p*-Tol, 2 C), 23.3, 23.4, 27.0 (8 C), 42.5, 42.8, 68.2, 68.5, 115.6, 115.9, 124.4 (3 C), 127.6 (4 C), 127.8 (4 C), 129.7 (8 C), 129.9, 133.6, 133.7, 133.9, 135.8 (9 C), 139.8, 139.9, 141.6 (2 C), 148.4, 148.6. IR (película): 3068, 3044, 2962, 2930, 2891, 2855, 1588, 1488, 1471, 1462, 1428, 1376, 1111, 1085, 1062, 994, 821, 809, 703 cm⁻¹. EM (ES): 611 [M+Na]⁺, 280 (100%). Anal. calcd para C₂₈H₃₃IO₂SSi: C, 57.13; H, 5.65; I, 21.56; S, 5.45; Si, 4.77. Encontrado: C, 56.84; H, 5.88; I, 21.33; S, 5.22.

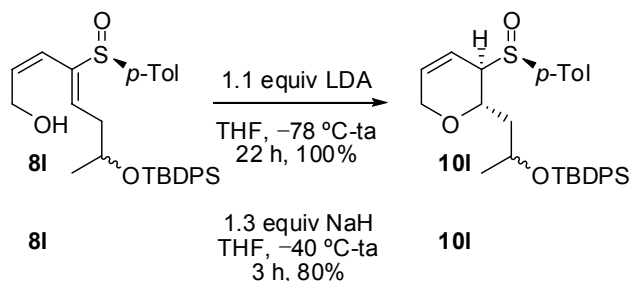
4.5.44. Síntesis de (-)-(2Z,4Z)-7-(*tert*-butildifenilsililoxi)-4-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)octa-2,4-dien-1-ol, **8I**.



A partir del yodovinil sulfóxido **72I** (1.26 g, 2.14 mmol, 1 equiv), del estannano **7a** (1.17 g mezcla 76:24 de **7a** y **7a'**, 2.56 mmol de **7a**, 1.2 equiv), BHT (472 mg, 2.14 mmol, 1.0 equiv), Ph_3As (131 mg, 0.428 mmol, 0.2 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (111 mg, 0.107 mmol, 0.05 equiv) siguiendo el procedimiento general (18 h) se obtuvo el dieno **8I**. La purificación cromatográfica (15-50% EtOAc-hexano) condujo a **8I** (1.1 g, 2.12 mmol, 99%) como un aceite incoloro.

Datos de **8I**: $R_f = 0.20$ (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -40.7$ ($c = 0.89$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 1.05 (s, 18 H, ^tBu , 2 isom), 1.18 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-8, 1 isom), 1.19 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-8, 1 isom), 2.36 (s, 3 H, Me-*p*-Tol, 1 isom), 2.37 (s, 3 H, Me-*p*-Tol, 1 isom), 2.60-2.90 (sa, 2 H, 2 OH, 2 isom), 2.66 (m, 1 H, H-6, 1 isom), 2.81 (m, 2 H, H-6), 2.89 (m, 1 H, H-6, 1 isom), 3.73-3.92 (m, 2 H, H-1), 3.95-4.12 (m, 4 H, H-7 2 isom, H-1 1 isom), 5.53 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, H-3 1 isom), 5.58 (d, 1 H, $J = 12.0$ Hz, H-3, 1 isom), 5.93-6.09 (m, 4 H, H-2 2 isom, H-5 2 isom), 7.19-7.45 (m, 20 H, Ar-H), 7.65-7.68 (m, 8 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz), HSQC δ 19.2 (2 C), 21.3 (Me-*p*-Tol, 2 C), 23.3 (C-8), 23.4 (C-8), 27.0 (8 C, 2 ^tBu), 37.9 (C-6), 38.4 (C-6), 58.0 (C-1), 58.2 (C-1), 68.5 (C-7), 68.9 (C-7), 121.5 (2 C, C-3), 124.2 (2 C), 124.3 (3 C), 127.6 (4 C), 127.7 (3 C), 129.7 (5 C), 129.8, 133.8, 133.9, 134.0 (2 C), 135.8 (9 C), 137.6, 137.8 (4 C, C-2, C-5, Ar-C), 138.0, 138.3, 141.1 (2 C), 142.2, 142.4. IR (película): 3401, 3068, 3044, 3021, 2956, 2931, 2891, 2855, 1588, 1471, 1462, 1428, 1376, 1112, 1082, 1036, 1015, 822, 809, 703 cm^{-1} . EM (ES): 541 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 71.77; H, 7.38; S, 6.18; Si, 5.41. Encontrado: C, 71.57; H, 7.53; S, 5.96.

4.5.45. Síntesis de (-)-*tert*-Butildifenil[1-((2*S*,3*R*)-3-((*R*)-*p*-tolilsulfinil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)propan-2-iloxi]silano, **10I**.



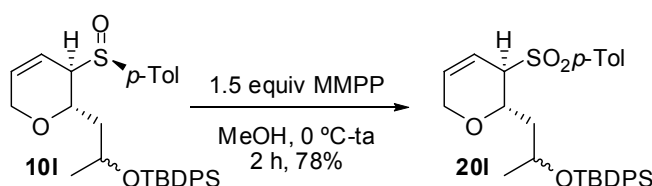
A partir del dienil sulfóxido **8I** (70 mg, 0.135 mmol) y LDA (0.3 mL, 0.149 mmol, 1.1 equiv) siguiendo el procedimiento general A (22 h), se obtuvo el dihidropirano **10I**. La

purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) condujo a **10I** (70 mg, 0.135 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

A partir del dienil sulfóxido **8I** (901 mg, 1.74 mmol) y NaH (54 mg, 2.26 mmol, 1.3 equiv) siguiendo el procedimiento general B (3 h), se obtuvo el dihidropirano **10I**. La purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) condujo a **10I** (807 mg, 1.40 mmol, 80%) como un aceite incoloro.

Datos de **10I**: $R_f = 0.24$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -110.1$ ($c = 0.98$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 1.01 (s, 9 H, ^tBu , 1 isom), 1.03 (s, 9 H, ^tBu , 1 isom), 1.05 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 , 1 isom), 1.25 (d, 3 H, $J = 5.9$ Hz, CH_3 , 1 isom), 1.50 (ddd, 1 H, $J = 13.5, 9.0, 4.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 1.72-1.91 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$, isom A), 1.97 (ddd, 1 H, $J = 14.4, 10.7, 4.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$, isom B), 2.39 (s, 6 H, Me-*p*-Tol, 2 isom), 3.03 (dd ap, 1 H, $J = 4.6, 2.9$ Hz, H-3 isom B), 3.11 (q ap, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-3 isom A), 3.30 (dq, 1 H, $J = 18.0, 2.3$ Hz, H-6 isom B), 3.76 (dt, 1 H, $J = 18.1, 2.2$ Hz, H-6, isom B), 3.79 (dq, 1 H, $J = 17.6, 2.3$ Hz, H-6, isom A), 3.93 (dq, 1 H, $J = 17.6, 2.4$ Hz, H-6, isom A), 3.98-4.10 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ 2 isom), 4.26 (dt, 1 H, $J = 9.3, 4.5$ Hz, H-2 isom A), 4.49 (dd, 1 H, $J = 10.6, 4.0$ Hz, H-2 isom B), 4.97 (dddd, 1 H, $J = 8.0, 5.0, 2.9, 0.7$ Hz, H-4 isom B), 5.32 (ddt, 1 H, $J = 10.3, 4.3, 2.2$ Hz, H-4 isom A), 5.70 (dt, 1 H, $J = 10.3, 2.2$ Hz, H-5 isom B), 5.86 (dtd, 1 H, $J = 10.5, 2.5, 1.3$ Hz, H-5 isom A), 7.21-7.40 (m, 16 H, Ar-H), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.51 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.60-7.70 (m, 8 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.1, 19.3, 21.5 (Me-*p*-Tol, 2 C), 22.5, 24.1, 27.0 (6 C), 39.7, 41.9, 60.2, 61.7, 65.2, 66.2, 66.4, 66.6, 66.8, 67.6, 115.9, 116.7, 125.4, 125.7, 127.4 (3 C), 127.5 (10 C), 129.4, 129.5 (2 C), 129.6 (3 C), 132.0 (2 C), 132.5, 134.1, 134.2, 134.4, 134.6, 135.9 (6 C), 138.1, 138.9, 141.9, 142.0. IR (película): 3068, 3044, 2962, 2931, 2891, 2857, 1590, 1493, 1472, 1428, 1379, 1260, 1187, 1111, 1082, 1015, 991, 885, 812, 755, 704 cm^{-1} . EM (ES): 541 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 71.77; H, 7.38; S, 6.18; Si, 5.41. Encontrado: C, 71.93; H, 7.61; S, 6.45.

4.5.46. Síntesis de (-)-*terc*-Butildifenil[1-((2*S*,3*R*)-3-tosil-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)propan-2-iloxi]silano, **20I**.

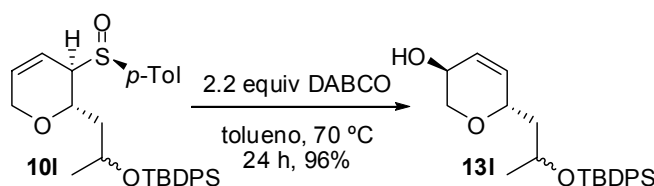


A partir del sulfóxido **10I** (50 mg, 0.096 mmol, 1 equiv) y MMPP [89 mg (80%), 0.144 mmol, 1.5 equiv], siguiendo el procedimiento general G (2 h) se obtuvo la sulfona **20I**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **20I** (40 mg, 0.075 mmol, 78%) como un aceite incoloro.

Datos de **20I**: $R_f = 0.26$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -115.5$ ($c = 1.04$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.98 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 isom B) 1.02 (s, 18 H, ^tBu , 2 isom), 1.15 (d, 3 H, J

= 6.1 Hz, CH₃, isom A), 1.55-1.67 (m, 2 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS isom A, B), 1.84 (ddd, 1 H, *J* = 14.0, 9.9, 4.2 Hz, CH₂CH(CH₃)OTBDPS, isom A), 2.02 (m, 1 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS, isom B), 2.387 (s, 3 H, Me-*p*-Tol, 2 isom), 2.393 (s, 3 H, Me-*p*-Tol, 2 isom), 3.19-3.28 (m, 2 H, H-6 isom A), 3.33-3.51 (m, 3 H, H-3 isom A, B, H-6 isom B), 3.74 (dt, 1 H, *J* = 18.3, 4.1 Hz, H-6 isom B), 3.92 (ddd, 1 H, *J* = 8.3, 6.1, 4.2 Hz, CH₂CH(CH₃)OTBDPS, isom A), 4.04 (ddd, 1 H, *J* = 9.4, 6.1, 3.4 Hz, CH₂CH(CH₃)OTBDPS, isom B), 4.22 (dt, 1 H, *J* = 10.3, 4.3 Hz, H-2, isom B), 4.36 (ddd, 1 H, *J* = 9.8, 4.4, 2.2 Hz, H-2, isom A), 5.79 (d, 2 H, *J* = 1.5 Hz, H-4 isom A, H-5 isom A), 5.92 (m, 2 H, H-4 isom B, H-5 isom B), 7.19-7.26 (m, 4 H, Ar-H), 7.29-7.42 (m, 12 H, Ar-H), 7.61-7.72 (m, 12 H, Ar-H). ¹³C RMN (75 MHz) δ 19.1, 19.4, 21.6 (Me-*p*-Tol, 2 C), 22.4, 24.2, 27.0 (6 C), 40.8, 42.9, 59.8, 61.5, 64.5, 65.1, 65.9, 66.4, 67.5, 68.0, 116.2, 117.6, 127.4 (4 C), 127.5 (2 C), 127.6 (2 C), 129.2 (2 C), 129.4 (3 C), 129.5 (2 C), 129.6 (6 C), 132.8, 132.9, 134.0, 134.1, 134.2 (2 C), 134.6, 135.86 (4 C), 135.89 (4 C), 144.5 (2 C). IR (película): 3068, 3015, 2962, 2855, 1598, 1471, 1447, 1428, 1312, 1303, 1132, 1111, 821, 757, 706 cm⁻¹. EM (ES): 557 [M+Na]⁺ (100%).

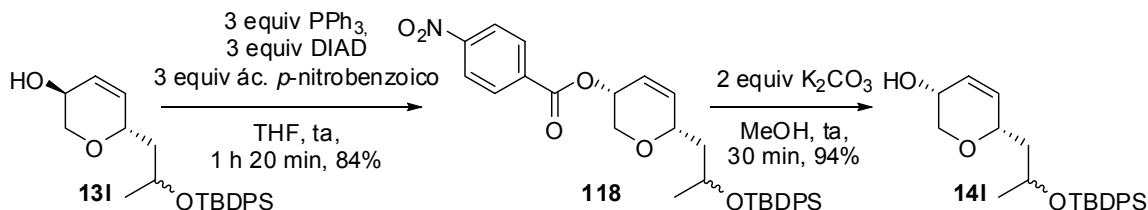
4.5.47. Síntesis de (+)-(3*S*,6*S*)-6-[2-(*terc*-Butildifenilsililoxi)propil]-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **13I**.



A partir del sulfóxido **10I** (67 mg, 0.129 mmol) y DABCO (33 mg, 0.284 mmol, 2.2 equiv) siguiendo el procedimiento general D se obtuvo el alcohol **13I**. La purificación cromatográfica (0-10% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **13I** (49 mg, 0.124 mmol, 96%) como un aceite incoloro.

Datos de **13I**: *R*_f = 0.35 y 0.24 (10% EtOAc-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ = +28.3 (*c* = 0.48). ¹H RMN (300 MHz), COSY δ 1.01 (d, 3 H, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.03 (s, 18 H, ^tBu 2 isom), 1.13 (d, 3 H, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.44-1.66 (m, 5 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS, 2 OH), 1.81 (ddd, 1 H, *J* = 13.7, 8.5, 5.2 Hz, CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 3.25 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 6.8 Hz, H-2 isom A), 3.31 (dd, 1 H, *J* = 11.5, 5.6 Hz, H-2 isom B), 3.68 (dd, 1 H, *J* = 11.5, 4.2 Hz, H-2 isom B), 3.90 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 4.6 Hz, H-2 isom A), 3.96-4.28 (m, 6 H, H-3 isom A, B, H-6 isom A, B, CH₂CH(CH₃)OTBDPS isom A, B), 5.61-5.71 (m, 2 H, H-4 2 isom), 5.75-5.81 (m, 2 H, H-5 2 isom), 7.31-7.44 (m, 12 H, Ar-H), 7.61-7.72 (m, 8 H, Ar-H). ¹³C RMN (75 MHz), HSQC δ 19.2, 19.4, 23.1 (CH₃), 24.3 (CH₃), 26.9 (2 C, ^tBu), 27.0 (4 C, ^tBu), 42.6 (CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 44.2 (CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 62.7 (C-3), 63.0 (C-3), 66.3 (CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 66.8 (CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 67.4 (C-2 isom B), 68.3 (C-2 isom A), 70.5 (2 C, C-6), 127.1, 127.4 (2 C), 127.5 (4 C), 127.6, 127.8, 129.4, 129.5, 129.6, 132.9, 133.3, 134.1, 134.3, 134.5, 134.9, 135.9 (10 C). IR (película): 3385, 3068, 2931, 2855, 1459, 1444, 1428, 1111, 994, 821, 702 cm⁻¹. EM (ES): 419 [M+Na]⁺ (100%), 397 [M+1]⁺.

4.5.48. Síntesis de (-)-(3*R*,6*S*)-6-[2-(*tert*-Butildifenilsililo)propil]-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol, **14I**.



A partir del alcohol **13I** (368 mg, 0.928 mmol, 1 equiv), PPh₃ (729 mg, 2.78 mmol, 3 equiv), ácido *p*-nitrobenzoico (465 mg, 2.78 mmol, 3 equiv) y DIAD (0.5 mL, 2.78 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general (1h 20 min) se obtuvo el *p*-nitrobenzoato **118**. La purificación cromatográfica (2-10% EtOAc-hexano) condujo a **118** (425 mg, 0.777 mmol, 84%) como un aceite amarillo.

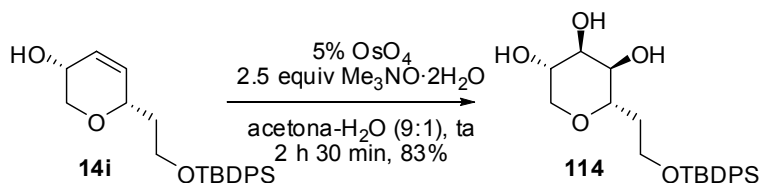
A partir del *p*-nitrobenzoato **118** (400 mg, 0.732 mmol, 1 equiv) y K₂CO₃ (202 mg, 1.464 mmol, 2 equiv) siguiendo el procedimiento general (30 min), se obtuvo el alcohol **14I**. La purificación cromatográfica (0-10% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **14I** (274 mg, 0.691 mmol, 94%) como un aceite incoloro.

Datos de **14I**: R_f = 0.36 (10% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -30.0$ ($c = 1.18$). **¹H RMN (300 MHz)**, **COSY** δ 1.02 (d, 3 H, $J = 5.6$ Hz, CH₃), 1.03 (s, 18 H, ^tBu 2 isom), 1.13 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH₃), 1.49-1.83 (m, 4 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS 2 isom), 3.47 (dd, 1 H, $J = 12.1, 2.3$ Hz, H-2 1 isom), 3.54 (dd, 1 H, $J = 12.1, 2.3$ Hz, H-2 1 isom), 3.81 (m, 4 H, H-2 2 isom, H-3 2 isom), 4.06 (q ap, 2 H, $J = 6.3$ Hz, H-6 1 isom, CH₂CH(CH₃)OTBDPS 1 isom), 4.11-4.23 (m, 2 H, H-6 1 isom, CH₂CH(CH₃)OTBDPS 1 isom), 5.64 (dd, 1 H, $J = 10.2, 1.3$ Hz, H-5 1 isom), 5.73 (dd, 1 H, $J = 10.2, 1.3$ Hz, H-5 1 isom), 5.80-5.94 (m, 2 H, H-4 2 isom), 7.32-7.43 (m, 12 H, Ar-H), 7.64-7.70 (m, 8 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 19.2, 19.4, 23.2 (CH₃), 24.4 (CH₃), 27.0 (6 C, ^tBu), 44.4, 45.4, 62.5, 62.7, 66.2, 66.6, 70.4, 70.6, 71.2, 71.6, 126.2, 126.3, 127.4 (3 C), 127.5 (2 C), 127.5, 129.4, 129.5, 129.6, 134.2, 134.3, 134.5, 134.9, 135.0, 135.9 (12 C). **IR** (película): 3401, 3071, 2962, 2931, 2891, 2857, 1588, 1471, 1462, 1428, 1377, 1187, 1141, 1111, 1085, 997, 947, 822, 739, 703 cm⁻¹. **EM** (ES): 419 [M+Na]⁺ (100%). **Anal. calcd para** C₂₄H₃₂O₃Si: C, 72.68; H, 8.13; Si, 7.08. **Encontrado**: C, 72.49; H, 8.41.

Datos de (-)-4-Nitrobenzoato de (3*R*,6*S*)-6-[2-(*tert*-butildifenilsililo)propil]-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilo, **118**: R_f = 0.26 y 0.19 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -46.0$ ($c = 1.45$). **¹H RMN (300 MHz)**, **COSY** δ 1.04 (s, 9 H, ^tBu 1 isom), 1.05 (s, 9 H, ^tBu 1 isom), 1.15 (d, 6 H, $J = 6.1$ Hz, CH₃ 2 isom), 1.57-1.78 (m, 3 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 1.92 (ddd, 1 H, $J = 13.3, 7.3, 5.6$ Hz, CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 3.61 (dd, 1 H, $J = 13.2, 2.7$ Hz, H-2 1 isom), 3.75 (dd, 1 H, $J = 12.9, 2.7$ Hz, H-2 1 isom), 4.00-4.26 (m, 6 H, H-2 2 isom, H-6 2 isom, CH₂CH(CH₃)OTBDPS 2 isom), 5.19 (m, 2 H, H-3 2 isom), 5.83-6.01 (m, 4 H, H-4 2 isom, H-5 2 isom), 7.30-7.44 (m, 12 H, Ar-

H), 7.61-7.72 (m, 9 H, Ar-H), 8.15-8.28 (m, 7 H, Ar-H). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 19.2, 19.4, 23.5 (CH₃), 24.4 (CH₃), 27.0 (6 C, ^tBu), 43.9, 45.2, 66.1, 66.4, 66.6, 66.7, 67.2, 67.5, 70.7, 71.3, 121.3, 121.4, 123.4, 123.5 (3 C), 127.4 (2 C), 127.5 (4 C), 127.6 (3 C), 129.5, 130.9 (4 C), 134.2, 134.3, 134.5, 134.8, 135.7, 135.9 (12 C), 137.2, 138.2, 150.6, 164.4, 164.5. IR (película): 3109, 3068, 3044, 2961, 2931, 2891, 2855, 1722, 1608, 1530, 1428, 1343, 1269, 1188, 1102, 1012, 935, 823, 703 cm⁻¹. EM (ES): 568 [M+Na]⁺, 419 [M+Na-COC₆H₄NO₂]⁺ (100%).

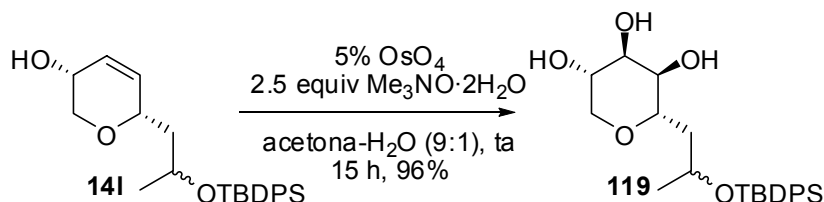
4.5.49. Síntesis de (-)-(2S,3R,4R,5S)-2-[2-(*tert*-Butildifenilsililoxi)etil]tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol, **114**.



A partir del alcohol **14i** (11 mg, 0.029 mmol, 1 equiv), Me₃NO·2H₂O (8 mg, 0.073 mmol, 2.5 equiv) y OsO₄ [13 μ L (2.5%), 0.001 mmol, 0.05 equiv], siguiendo el procedimiento general (2 h 30 min) se obtuvo el triol **114**. La purificación cromatográfica (0-5% MeOH-CH₂Cl₂) condujo a **114** (10 mg, 0.024 mmol, 83%) como un aceite incoloro.

Datos de **114**: R_f = 0.21 (5% MeOH-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ = -5.1 (c = 0.51). ^1H RMN (500 MHz), COSY δ 1.04 (s, 9 H, ^tBu), 1.57 (sa, 1 H, OH), 1.82 (dddd, 1 H, J = 14.8, 9.5, 4.6, 3.4 Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 1.95 (dddd, 1 H, J = 14.5, 9.3, 6.6, 4.6 Hz, CH₂CH₂OTBDPS), 2.63 (sa, 1 H, OH), 3.57 (ddd, 1 H, J = 9.3, 6.6, 4.9 Hz, H-2), 3.65 (dt, 1 H, J = 11.5, 1.5 Hz, H-6), 3.71 (dd, 1 H, J = 9.3, 2.9 Hz, H-3), 3.77 (td, 1 H, J = 10.8, 3.2 Hz, CH₂OTBDPS), 3.81 (dd, 1 H, J = 11.0, 4.6 Hz, CH₂OTBDPS), 3.86 (dd, 2 H, J = 11.5, 1.5 Hz, H-6, H-4), 4.05 (t, 1 H, J = 3.4 Hz, H-5), 4.31 (sa, 1 H, OH), 7.37-7.45 (m, 6 H, Ar-H), 7.64-7.66 (m, 4 H, Ar-H). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 19.0, 26.7 (3 C), 36.9, 61.4, 67.2, 69.4, 69.5, 69.8, 75.3, 125.6, 127.9 (3 C), 130.0 (2 C), 132.5, 132.6, 135.5 (2 C), 135.6 (2 C). IR (película): 3401, 3074, 2956, 2930, 2855, 1472, 1428, 1388, 1261, 1218, 1112, 1068, 942, 823, 702 cm⁻¹. EM (ES): 439 [M+Na]⁺ (100%).

4.5.50. Síntesis de (-)-(2S,3R,4R,5S)-2-[2-(*tert*-Butildifenilsililoxi)propil]tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, **119**.



A partir del alcohol **14l** (205 mg, 0.517 mmol, 1 equiv), Me₃NO·2H₂O (144 mg, 1.293 mmol, 2.5 equiv), y OsO₄ [0.33 mL (2.5%), 0.026 mmol, 0.05 equiv], siguiendo el procedimiento

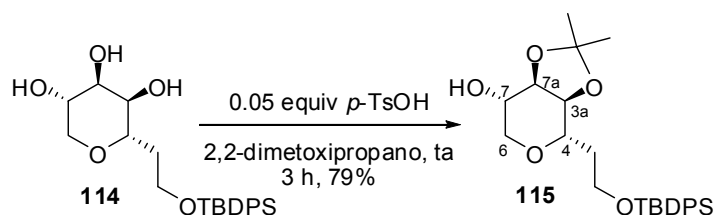
general (15 h) se obtuvo el triol **119**. La purificación cromatográfica (0-5% MeOH-CH₂Cl₂) condujo a **119** (213 mg, 0.495 mmol, 96%) como un aceite incoloro.

Datos de **119**: $R_f = 0.15$ (5% MeOH-CH₂Cl₂). $[\alpha]^{20}_D = -3.9$ ($c = 0.89$). **¹H RMN (300 MHz), COSY** δ 1.03 (s, 9 H, ^tBu 1 isom), 1.03 (d, 3 H, $J = 6.5$ Hz, CH₃ 1 isom), 1.06 (s, 9 H, ^tBu 1 isom), 1.10 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH₃ 1 isom), 1.47 (ddd, 1 H, $J = 14.3, 8.8, 2.9$ Hz, CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 1.64 (sa, 1 H, OH), 1.77 (dt, 1 H, $J = 14.4, 4.2$ Hz, CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 1.86-2.10 (m, 2 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 2.15 (sa 1 H, OH), 2.38 (sa, 1 H, OH), 2.75 (sa, 1 H, OH), 3.48 (dd, 2 H, $J = 13.7, 1.5$ Hz, H-2 2 isom), 3.55 (m, 1 H, OH), 3.61 (d, 2 H, $J = 12.2$ Hz, H-6 2 isom), 3.57-3.69 (m, 3 H, H-3 1 isom, H-4 2 isom), 3.75 (t, 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-3 1 isom), 3.82 (d ap, 1 H, $J = 9.5$ Hz, H-6 1 isom), 3.83 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, H-6 1 isom), 3.92 (s ap, 1 H, H-5 1 isom), 4.02 (d ap, 1 H, $J = 2.7$ Hz, H-5 1 isom), 4.07-4.17 (m, 2 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS), 4.71 (sa, 1 H, OH), 7.33-7.47 (m, 12 H, Ar-H), 7.62-7.72 (m, 8 H, Ar-H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 19.0, 19.3, 21.7, 24.5, 26.9 (3 C), 27.0 (3 C), 42.6, 42.7, 66.6, 66.8, 67.0, 67.8, 69.4, 69.5, 69.8 (2 C), 70.0, 72.4, 73.1, 127.4 (2 C), 127.5 (2 C), 127.7 (2 C), 127.8 (2 C), 129.5, 129.6, 129.9, 130.0, 132.9, 133.2, 134.1, 134.6, 135.9 (8 C). **IR** (película): 3401, 3068, 2962, 2930, 2855, 1665, 1588, 1471, 1428, 1376, 1111, 1065, 821, 702 cm⁻¹. **EM** (ES): 453 [M+Na]⁺ (100%). **Anal. calcd para** C₂₄H₃₄O₅Si: C, 66.94; H, 7.96; Si, 6.52. **Encontrado**: C, 67.15; H, 8.21.

4.5.51. Procedimiento general para la protección de dioles como isopropilidén acetales.

A una disolución de diol (1 equiv) en 2,2-dimetoxipropano (10 mL/mmol) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionó ácido *p*-toluensulfónico (0.05 equiv) y se agitó la reacción hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF). La mezcla se hidrolizó con NaHCO₃ sólido y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la mezcla adecuada de eluyentes.

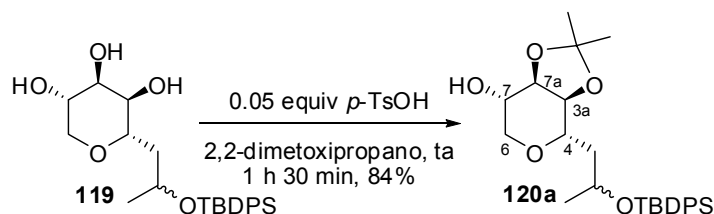
4.5.52. Síntesis de (–)-(3a*S*,4*S*,7*S*,7a*R*)-4-[2-(*tert*-Butildifenilsililo)etil]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-7-ol, **115**.



A partir del triol **114** (6 mg, 0.014 mmol, 1 equiv), ácido *p*-toluensulfónico (0.2 mg, 0.001 mmol, 0.05 equiv) en 2,2-dimetoxipropano (0.1 mL, 10 mL/mmol), siguiendo el procedimiento general (3 h) se obtuvo el acetal **115**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **115** (5 mg, 0.011 mmol, 79%) como un aceite incoloro.

Datos de **115**: $R_f = 0.29$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -28.1$ ($c = 0.48$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 1.02 (s, 9 H, $t\text{Bu}$), 1.36 (s, 3 H, CH_3), 1.48 (s, 3 H, CH_3), 1.50-1.59 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 1.97-2.08 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 3.51 (td, 1 H, $J = 9.5, 2.7$ Hz, H-4), 3.67 (dd, 1 H, $J = 12.5, 1.7$ Hz, H-6), 3.71- 3.79 (m, 2 H, H-6, CH_2OTBDPS), 3.81 (dd, 1 H, $J = 9.9, 4.5$ Hz, CH_2OTBDPS), 3.86 (dd, 1 H, $J = 9.3, 5.1$ Hz, H-3a), 3.95 (sa, 1 H, H-7), 4.23 (ddd, 1 H, $J = 4.9, 2.5, 1.1$ Hz, H-7a), 7.31-7.43 (m, 6 H, Ar-H), 7.63-7.68 (m, 4 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.2, 26.4, 26.8 (3 C), 28.2, 29.7, 35.9, 59.4, 66.6, 68.5, 74.7, 74.8, 75.4, 109.5, 127.6 (4 C), 129.5 (2 C), 133.8, 135.5 (4 C). EM (ES): 479 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

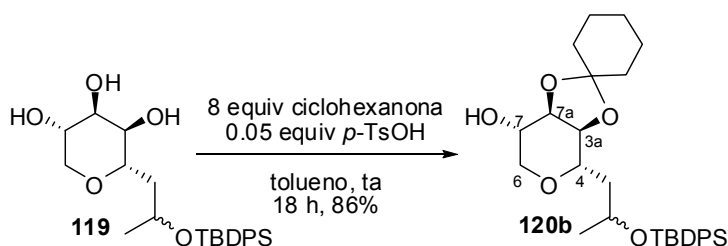
4.5.53. Síntesis de $(-)-(3aS,4S,7aR)-4-[2-(\text{terc-Butildifenilsililo})\text{propil}]-2,2\text{-dimethyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-7-ol}$, **120a**.



A partir del triol **119** (201 mg, 0.467 mmol, 1 equiv), ácido *p*-toluensulfónico (4 mg, 0.023 mmol, 0.05 equiv) en 2,2-dimetoxipropano (4.7 mL, 10 mL/mmol) siguiendo el procedimiento general (1 h, 30 min), se obtuvo el acetal **120a**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **120a** (185 mg, 0.393 mmol, 84%) como un aceite incoloro.

Datos de **120a**: $R_f = 0.22$ y 0.16 (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -18.4$ ($c = 0.58$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.99 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 isom A), 1.03 (s, 18 H, $t\text{Bu}$ 2 isom), 1.08 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 isom B), 1.34 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.35 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.41 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 1.42 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.45 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.67 (ddd, 1 H, $J = 14.0, 10.0, 4.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 1.83 (ddd, 1 H, $J = 14.2, 8.1, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 1.92 (ddd, 1 H, $J = 14.2, 9.5, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 2.09 (sa, 1 H, OH), 3.29 (td, 1 H, $J = 9.8, 2.4$ Hz, H-4 isom B), 3.48 (td, 1 H, $J = 9.5, 2.4$ Hz, H-4 isom A), 3.50 (dd, 1 H, $J = 12.5, 1.5$ Hz, H-6 1 isom), 3.58 (dd, 1 H, $J = 12.5, 2.0$ Hz, H-6 1 isom), 3.65 (d quint, 2 H, $J = 12.2, 1.5$ Hz, H-6 2 isom), 3.74 (t, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-3a isom A), 3.77 (t, 1 H, $J = 4.6$ Hz, H-3a isom B), 3.89 (sa, 2 H, H-7 2 isom), 4.04-4.12 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 4.13-4.23 (m, 3 H, H-7a 2 isom, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 7.31-7.43 (m, 12 H, Ar-H), 7.65-7.71 (m, 8 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.2, 19.4, 22.9, 24.4, 26.3 (2 C), 27.0 (10 C), 28.1, 28.2, 42.4, 43.7, 65.6, 66.5, 66.7, 68.1 (2 C), 74.8, 75.0, 75.4 (2 C), 75.9, 109.4, 109.5, 127.3 (2 C), 127.4 (4 C), 127.5 (2 C), 129.4 (3 C), 129.5, 134.2, 134.5, 134.7, 134.9, 135.9 (6 C). IR (película): 3352, 2962, 2926, 2855, 1644, 1428, 1112, 1065, 700 cm^{-1} . EM (ES): 493 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 216 (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$: C, 68.90; H, 8.14; Si, 5.97. Encontrado: C, 69.27; H, 7.88.

4.5.54. Síntesis de (-)-(3a*S*,4*S*,7*S*,7a*R*)-4-[2-(*terc*-Butildifenilsililoxi)propil]tetrahidro-3a*H*-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ol, **120b**.



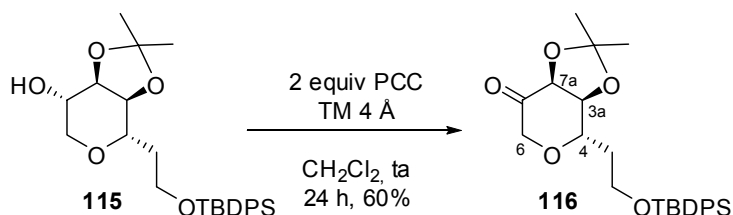
A una disolución del triol **119** (100 mg, 0.232 mmol, 1 equiv) en tolueno anhidro (2.3 mL, 10 mL/mmol) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionaron ciclohexanona (0.19 mL, 1.86 mmol, 8 equiv) y ácido *p*-toluensulfónico (2 mg, 0.012 mmol, 0.05 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 18 h). La reacción se hidrolizó con NaHCO₃ sólido y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5-20% EtOAc-hexano) para obtener **120b** (102 mg, 0.20 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

Datos de **120b**: R_f = 0.18 y 0.12 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -21.1$ ($c = 0.96$). ^1H RMN (500 MHz), COSY δ 0.99 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH₃ isom A), 1.03 (s, 18 H, ^{*t*}Bu 2 isom), 1.07 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH₃ isom B), 1.28-1.43 (m, 7 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS isom A, 3 CH₂ ciclohexano), 1.56-1.70 (m, 15 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS isom B, 7 CH₂ ciclohexano), 1.84 (m, 1 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS isom B), 1.94 (m, 2 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS isom A, OH), 3.26 (t, 1 H, $J = 8.6$ Hz, H-4 isom B), 3.45 (td, 1 H, $J = 8.6, 2.2$ Hz, H-4 isom A), 3.50 (d, 1 H, $J = 12.5$ Hz, H-6 1 isom), 3.58 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, H-6 1 isom), 3.64 (dd ap, 2 H, $J = 12.2, 7.3$ Hz, H-6 2 isom), 3.73 (dd, 1 H, $J = 9.6, 5.0$ Hz, H-3a isom A), 3.75 (dd, 1 H, $J = 10.3, 4.9$ Hz, H-3a isom B), 3.90 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, H-7 2 isom), 4.06 (m, 1 H, CH₂CH(CH₃)OTBDPS isom B), 4.12-4.22 (m, 3 H, H-7a 2 isom, CH₂CH(CH₃)OTBDPS isom A), 7.32-7.40 (m, 12 H, Ar-H), 7.67 (m, 8 H, Ar-H). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 19.2, 19.4, 22.9, 23.7 (2 C), 24.0 (2 C), 24.4, 25.0 (2 C), 27.0 (9 C), 29.7, 35.6 (2 C), 38.0, 38.1, 42.4, 43.8, 65.6, 66.6, 66.8, 68.2 (2 C), 74.3 (2 C), 74.9, 75.3, 76.2, 110.1 (2 C), 127.3 (2 C), 127.4, 129.4, 134.2, 134.5, 134.7, 135.0, 135.8 (4 C), 135.9 (10 C). IR (película): 3401, 2932, 2857, 1652, 1449, 1428, 1112, 1046, 822, 702 cm⁻¹. EM (ES): 533 [M+Na]⁺, 527 (100%), 511 [M+1]⁺, 433 [M-Ph]⁺. Anal. calcd para C₃₀H₄₂O₅Si: C, 70.55; H, 8.29; Si, 5.50. Encontrado: C, 70.82; H, 7.94.

4.5.55. Procedimiento general para la oxidación de alcoholes a cetonas.

A una disolución de alcohol en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL/mmol alcohol) a temperatura ambiente bajo argón se adicionaron 2 equiv de PCC y tamices moleculares 4 Å (3 g/mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del sustrato de partida (CCF). La mezcla de reacción se filtró por un dedo de gel de sílice y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la mezcla adecuada de eluyentes.

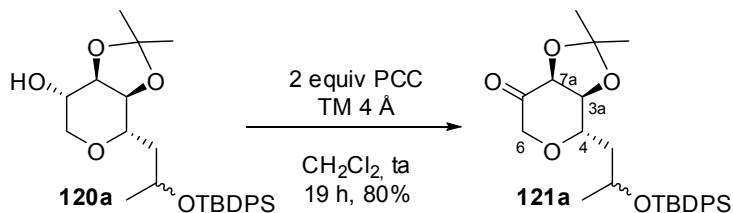
4.5.56. Síntesis de (3a*S*,4*S*,7a*S*)-4-[2-(*tert*-Butildifenilsililoxi)etil]-2,2-dimetil-dihidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-7(4*H*)-ona, **116.**



A partir del alcohol **115** (5 mg, 0.011 mmol), PCC (4 mg, 0.017 mmol, 2 equiv) y tamices moleculares 4 Å (33 mg, 3 g/mmol) siguiendo el procedimiento general (24 h), se obtuvo la cetona **116**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **116** (3 mg, 0.303 mmol, 60%) como un aceite incoloro.

Datos parciales de **116**: $R_f = 0.22$ (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 1.02 (s, 9 H, ^tBu), 1.37 (s, 3 H, CH_3), 1.46 (s, 3 H, CH_3), 1.81 (dt, 1 H, $J = 14.0, 9.4, 4.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 2.07 (ddd, 1 H, $J = 14.4, 7.5, 3.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 3.55 (td, 1 H, $J = 8.6, 3.7$ Hz, H-4), 3.81 (dd, 2 H, $J = 6.8, 4.6$ Hz, CH_2OTBDPS), 3.90 (dd, 1 H, $J = 18.0, 1.3$ Hz, H-6), 4.21 (dd, 1 H, $J = 18.0, 0.9$ Hz, H-6), 4.42 (t, 1 H, $J = 8.2$ Hz, H-3a), 4.56 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H-7a), 7.33-7.44 (m, 6 H, Ar-H), 7.62-7.66 (m, 4 H, Ar-H). EM (ES): 509 $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$, 413 $[\text{M}+1-\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$.

4.5.57. Síntesis de (+)-(3a*S*,4*S*,7a*S*)-4-[2-(*tert*-Butildifenilsililoxi)propil]-2,2-dimethildihidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-7(4*H*)-ona, **121a.**

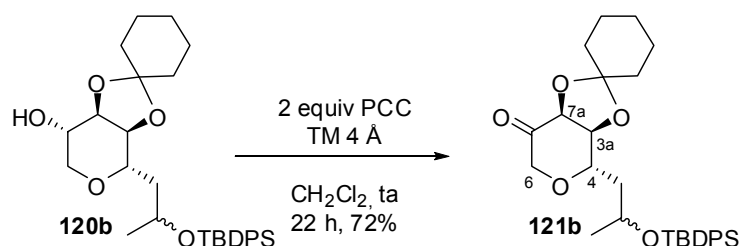


A partir del alcohol **120a** (179 mg, 0.380 mmol), PCC (167 mg, 0.760 mmol, 2 equiv) y tamices moleculares 4 Å (1.14 g, 3 g/mmol) siguiendo el procedimiento general (19 h), se obtuvo la cetona **121a**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **121a** (142 mg, 0.303 mmol, 80%) como un aceite incoloro.

Datos de **121a**: $R_f = 0.33$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +5.4$ ($c = 1.42$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 1.02 (s, 9 H, ^tBu 1 isom), 1.03 (s, 9 H, ^tBu 1 isom), 1.09 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3 1 isom), 1.11 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3 1 isom), 1.34 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.36 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.42 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.43 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.57-1.68 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 1.90 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 1.99 (ddd, 1 H, $J = 14.3, 9.5, 2.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 3.41 (dd, 1 H, $J = 9.3, 2.5$ Hz, H-4 isom B), 3.49 (m, 1 H, H-4 isom A), 3.49 (dd, 1 H, $J = 18.1, 1.5$ Hz, H-6 isom A), 3.93 (dd, 1 H, $J = 18.0, 1.3$ Hz, H-6 isom B), 4.03 (dd, 1 H, $J = 18.1, 0.5$ Hz, H-6 isom A), 4.09 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ 2 isom), 4.16 (d, 1 H, $J = 18.1$ Hz, H-6 isom B), 4.23 (t, 1 H, $J = 8.4$ Hz,

H-3a isom B), 4.35 (t, 1 H, $J = 8.2$ Hz, H-3a isom A), 4.49 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H-7a isom B), 4.54 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H-7a isom A), 7.31-7.44 (m, 12 H, Ar-H), 7.62-7.68 (m, 8 H, Ar-H). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 19.2, 19.3, 23.2, 24.4, 25.3, 27.0 (10 C), 27.1 (4 C), 29.7, 43.0, 44.2, 65.8, 66.3, 72.9, 73.0, 78.3, 78.6, 111.4, 111.5, 127.4 (5 C), 127.5, 127.6 (3 C), 129.5, 129.6, 129.7, 134.0, 134.1, 134.5, 135.8, 135.9 (6 C), 206.7, 207.0. **IR** (película): 3068, 3044, 2956, 2932, 2855, 1746, 1471, 1428, 1376, 1217, 1105, 994, 758, 703 cm^{-1} . **EM** (ES): 523 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ (100%), 491 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **Anal. calcd para** $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$: C, 69.20; H, 7.74; Si, 5.99. **Encontrado**: C, 69.46; H, 7.56.

4.5.58. Síntesis de (+)-(3aS,4S,7aS)-4-[2-(terc-Butildifenilsililoxi)propil]dihidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexan]-7(4H)-ona, 121b.



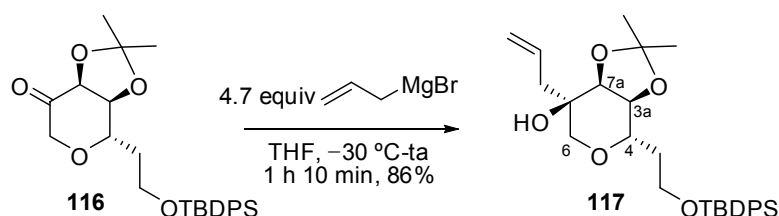
A partir del alcohol **120b** (102 mg, 0.20 mmol), PCC (88 mg, 0.40 mmol, 2 equiv) y tamices moleculares 4 Å (600 mg, 3 g/mmol) siguiendo el procedimiento general (22 h), se obtuvo la cetona **121b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **121b** (73 mg, 0.144 mmol, 72%) como un aceite incoloro.

Datos de **121b**: $R_f = 0.22$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +5.6$ ($c = 1.53$). **^1H RMN (300 MHz)** δ 1.03 (s, 18 H, $t\text{Bu}$ 2 isom), 1.09 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3 1 isom), 1.11 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 1 isom), 1.37 (m, 4 H, ciclohexilo), 1.54-1.66 (m, 18 H, ciclohexilo, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ 2 isom), 1.88 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 2.00 (ddd, 1 H, $J = 14.3, 8.6, 2.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 3.42 (dd, 1 H, $J = 9.2, 3.0$ Hz, H-4 isom B), 3.50 (m, 1 H, H-4 isom A), 3.51 (dd, 1 H, $J = 18.1, 1.5$ Hz, H-6 isom A), 3.91 (dd, 1 H, $J = 17.8, 1.2$ Hz, H-6 isom B), 4.03 (dd, 1 H, $J = 17.8, 0.7$ Hz, H-6 isom A), 4.10 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ 2 isom), 4.14 (d, 1 H, $J = 17.3$ Hz, H-6 isom B), 4.21 (t, 1 H, $J = 8.5$ Hz, H-3a isom B), 4.34 (t, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H-3a isom A), 4.48 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H-7a isom B), 4.53 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H-7a isom A), 7.31-7.44 (m, 12 H, Ar-H), 7.62-7.68 (m, 8 H, Ar-H). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 19.2 (2 C), 23.2, 23.7 (2 C), 23.8 (2 C), 24.3, 24.9 (2 C), 27.0 (12 C), 34.8 (2 C), 36.8, 36.9, 43.0, 44.3, 65.9, 66.4, 73.0, 77.2, 78.0, 78.3, 112.2 (2 C), 127.4 (3 C), 127.5 (3 C), 127.5 (2 C), 127.6 (2 C), 129.5, 129.6, 129.7, 134.1, 134.2, 134.5, 134.6, 135.9 (3 C), 135.9 (2 C), 207.1 (2 C). **IR** (película): 3049, 3072, 2935, 2858, 1739, 1428, 1372, 1217, 1111, 998, 940, 822, 758, 703 cm^{-1} . **EM** (ES): 563 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ (100%).

4.5.59. Procedimiento general para la adición de reactivos de Grignard a cetonas.

A una disolución fría ($-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) de cetona (1 equiv) en THF (8 mL/mmol) bajo argón, se adicionaron lentamente 4 equiv de disolución recientemente preparada de bromuro de alil magnesio en Et_2O . La mezcla se agitó desde $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF), se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol), H_2O (3 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc . Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la mezcla adecuada de eluyentes.

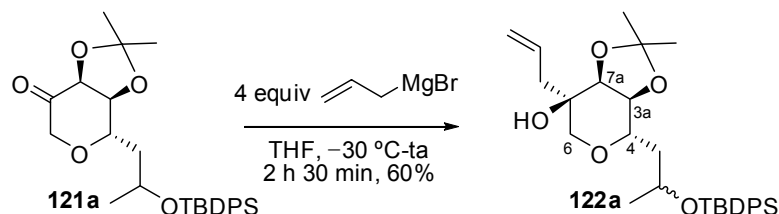
4.5.60. Síntesis de (3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Alil-4-[2-(*terc*-butildifenilsililo)etil]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-7-ol, **117**.



A partir de la cetona **116** (3 mg, 0.007 mmol) y bromuro de alilmagnesio (0.1 mL, 0.33 M, 0.033 mmol, 4.7 equiv) siguiendo el procedimiento general (1 h 10 min), se obtuvo el alcohol **117**. La purificación cromatográfica (0-10% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **117** (3 mg, 0.006 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

Datos parciales de **117**: $R_f = 0.33$ (10% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). ^1H RMN (300 MHz), COSY δ 1.02 (s, 9 H, ^tBu), 1.37 (s, 3 H, CH_3), 1.50 (s, 3 H, CH_3), 1.94-2.05 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 2.37 (t, 2 H, $J = 7.7\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.33 (d, 1 H, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-6), 3.54 (dd, 1 H, $J = 11.5, 1.0\text{ Hz}$, H-6), 3.49-3.62 (m, 1 H, H-7a), 3.70-3.85 (m, 3 H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$), 4.11 (d, 1 H, $J = 4.6\text{ Hz}$, H-3a), 5.06-5.19 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.93 (ddt, 1 H, $J = 17.5, 10.0, 7.3\text{ Hz}$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 7.31-7.42 (m, 6 H, Ar-H), 7.63-7.66 (m, 4 H, Ar-H). IR (Película): 3440, 3068, 3044, 2928, 2855, 1456, 1429, 1218, 1111, 870, 820, 702 cm^{-1} . EM (ES): 519 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4.5.61. Síntesis de (-)-(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Alil-4-[2-(*terc*-butildifenilsililo)propil]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-7-ol, **122a**.



A partir de la cetona **121a** (133 mg, 0.284 mmol) y bromuro de alilmagnesio (2.9 mL, 0.4 M, 1.14 mmol, 4 equiv) siguiendo el procedimiento general (2 h 30 min), se obtuvo el

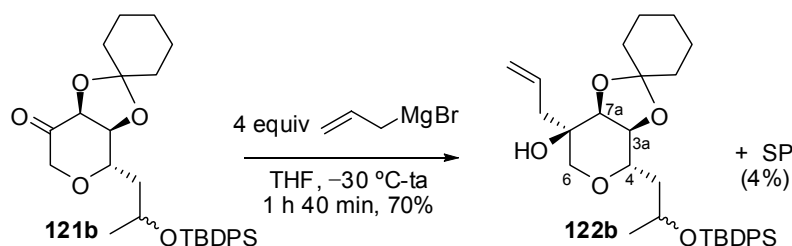
alcohol **122a**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **122a** (88 mg, 0.172 mmol, 60%) como un aceite incoloro.

En el siguiente paso de desprotección del alcohol sililado, en algún caso se recuperó producto de partida, como un único isómero (isómero A).

Datos de **122a**: $R_f = 0.32$ y 0.28 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -17.3$ ($c = 0.48$). ^1H RMN (300 MHz), COSY δ 0.97 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3 isom A), 1.02 (s, 18 H, ^tBu 2 isom), 1.07 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3 isom B), 1.34 (s, 3 H, CH_3 acetal isom B), 1.35 (s, 3 H, CH_3 acetal isom A), 1.27-1.41 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 1.44 (s, 3 H, CH_3 acetal isom B), 1.47 (s, 3 H, CH_3 acetal isom A), 1.61 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 1.77 (ddd, 1 H, $J = 14.1, 8.2, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 1.88 (ddd, 1 H, $J = 14.2, 9.5, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 2.26 (dd, 2 H, $J = 16.5, 4.0$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 2.33 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.20 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-6 isom A), 3.24 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-6 isom B), 3.27 (td, 1 H, $J = 9.9, 2.7$ Hz, H-4 isom B), 3.43 (ddd, 2 H, $J = 11.1, 7.6, 1.0$ Hz, H-6 2 isom), 3.52 (dd, 1 H, $J = 10.0, 2.4$ Hz, H-4 isom A), 3.62 (quint, 2 H, $J = 4.6$ Hz, H-3a 2 isom), 4.06 (dd ap, 3 H, $J = 11.7, 5.0$ Hz, H-7a 2 isom, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 4.17 (ddd, 1 H, $J = 9.4, 6.1, 3.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 5.08-5.19 (m, 4 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ 2 isom), 5.91 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ 2 isom), 7.31-7.42 (m, 12 H, Ar-H), 7.60-7.71 (m, 8 H, Ar-H). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 19.2, 19.4, 22.8, 24.4, 26.4, 26.5, 27.0 (11 C), 28.2 (3 C), 29.7, 41.1 (2 C), 42.5, 43.6, 65.8, 66.8, 69.6, 69.8, 69.9, 74.3, 75.1, 109.7, 109.8, 119.1, 119.2, 127.3 (2 C), 127.4 (5 C), 127.5 (2 C), 129.4 (3 C), 129.5, 132.3, 134.2, 134.6, 134.7, 135.0, 135.9 (6 C). IR (película): 3463, 3068, 3044, 2962, 2931, 2855, 1638, 1471, 1456, 1428, 1379, 1372, 1220, 1111, 1056, 997, 867, 822 cm^{-1} . EM (ES): 533 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos de **122a** ISÓMERO A (sustrato de partida recuperado de reacción de desprotección de alcohol sililado): $R_f = 0.28$ (20% EtOAc-hexano) ^1H RMN (300 MHz), COSY δ 0.96 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 1.02 (s, 9 H, ^tBu), 1.35 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.27-1.41 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$), 1.47 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.61 (sa, 1 H, OH), 1.88 (ddd, 1 H, $J = 14.2, 9.4, 2.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$), 2.34 (t ap, 2 H, $J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.20 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-6), 3.45 (dd, 1 H, $J = 11.1, 1.0$ Hz, H-6), 3.52 (dd, 1 H, $J = 9.9, 2.3$ Hz, H-4), 3.61 (dd, 1 H, $J = 9.2, 4.7$ Hz, H-3a), 4.06 (dd, 1 H, $J = 12.4, 4.7$ Hz, H-7a), 4.17 (ddd, 1 H, $J = 9.3, 6.2, 3.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$), 5.09-5.19 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.92 (ddt, 1 H, $J = 17.3, 10.3, 7.3$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 7.31-7.42 (m, 6 H, Ar-H), 7.64-7.71 (m, 4 H, Ar-H). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 19.4, 24.4, 26.5, 26.6 (2 C), 27.0 (3 C), 28.2, 29.7, 41.1, 43.7, 65.8, 69.6, 70.0, 74.3, 109.8, 119.2, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 129.4, 129.5, 129.7, 132.3, 134.2, 134.8, 135.9, 135.9.

4.5.62. Síntesis de (-)-(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Alil-4-[2-(*tert*-butildifenilsililo)propil]tetrahidro-3a*H*-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ol, **122b**.



A partir de la cetona **121b** (70 mg, 0.138 mmol) y bromuro de alilmagnesio (1.7 mL, 0.33 M, 0.552 mmol, 4 equiv) siguiendo el procedimiento general (1 h 40 min), se obtuvo el alcohol **122b**. La purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) condujo a **122b** (53 mg, 0.096 mmol, 70%) como un aceite incoloro junto con sustrato de partida (3 mg, 0.006 mmol, 4%).

Datos de **122b**: $R_f = 0.37$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -18.9$ ($c = 0.19$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 0.97 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 isom A), 1.02 (s, 9 H, ^tBu 1 isom), 1.03 (s, 9 H, ^tBu 1 isom), 1.06 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 isom B), 1.29-1.41 (m, 5 H, CH_2 ciclohexilo, 1 H $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 1.43-1.70 (m, 17 H, CH_2 ciclohexilo, 1 H $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 1.79 (ddd, 1 H, $J = 13.9, 8.5, 2.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 1.89 (ddd, 1 H, $J = 14.0, 9.3, 2.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 2.30 (m, 5 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ 2 isom, OH), 3.17 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-6 1 isom), 3.22 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-6 1 isom), 3.24 (td, 1 H, $J = 9.0, 2.4$ Hz, H-4 isom B), 3.42 (d, 1 H, $J = 10.7$ Hz, H-6 1 isom), 3.44 (d, 1 H, $J = 10.5$ Hz, H-6 1 isom), 3.48 (dd, 1 H, $J = 9.8, 2.2$ Hz, H-4 isom A), 3.59 (dd, 1 H, $J = 9.0, 6.6$ Hz, H-3a isom A), 3.61 (dd, 1 H, $J = 9.2, 6.3$ Hz, H-3a isom B), 4.05 (dd ap, 3 H, $J = 10.9, 5.0$ Hz, H-7a 2 isom, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom B), 4.18 (ddd, 1 H, $J = 9.3, 6.3, 3.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBDPS}$ isom A), 5.07-5.16 (m, 4 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ 2 isom), 5.91 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ 2 isom), 7.30-7.42 (m, 12 H, Ar-H), 7.64-7.69 (m, 8 H, Ar-H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.2, 19.4, 22.8, 23.6 (2 C), 24.0 (2 C), 24.4, 25.0 (3 C), 27.0 (8 C), 29.7, 35.7 (2 C), 38.0 (2 C), 41.1 (3 C), 42.5, 43.7, 65.8, 66.8, 69.7 (2 C), 70.1 (2 C), 74.6, 75.5, 76.2, 110.4 (2 C), 119.0 (2 C), 127.3 (2 C), 127.4 (4 C), 127.5 (3 C), 129.4 (3 C), 132.4 (2 C), 135.9 (10 C). IR (película): 3445, 3068, 2933, 2857, 1471, 1462, 1447, 1428, 1365, 1269, 1159, 1111, 1085, 1047, 997, 936, 822, 759, 702 cm^{-1} . EM (ES): 573 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: C, 71.96; H, 8.42; Si, 5.10. Encontrado: C, 72.21; H, 8.77.

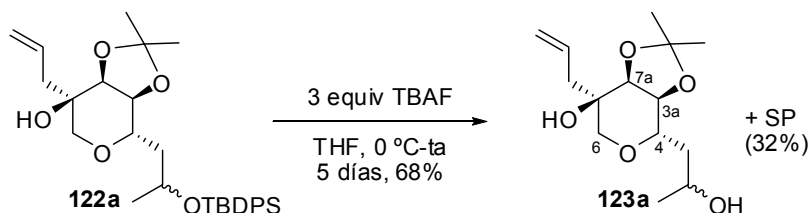
4.5.63. Procedimientos generales para la desprotección de alcoholes sililados.

Método A: A una disolución fría (0 °C) de alcohol (1 equiv) en THF (10 mL/mmol) bajo argón, se adicionaron 3 equiv de disolución 1 M de TBAF en THF. La mezcla se agitó hasta temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol), H_2O (3 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4

mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la mezcla adecuada de eluyentes.

Método B: A una disolución de sustrato en MeOH (10 mL/mmol) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionó resina DOWEX (0.5 g/mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF). La mezcla se filtró por celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la mezcla adecuada de eluyentes.

4.5.64. Síntesis de (3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Alil-4-(2-hidroxipropil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-7-ol, **123a**.



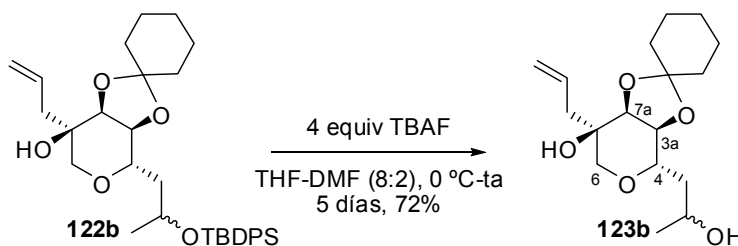
A partir del alcohol **122a** (74 mg, 0.145 mmol) y TBAF (0.44 mL, 1M, 0.435 mmol, 3 equiv) siguiendo el procedimiento general A (5 días) se obtuvo el diol **123a**. La purificación cromatográfica (0-40% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **123a** (27 mg, 0.099 mmol, 68%) como un aceite incoloro junto con sustrato de partida (23 mg, 0.046 mmol, 32%). Una segunda cromatografía (0-40% EtOAc- CH_2Cl_2) permitió la separación de ambos isómeros y condujo a 9 mg del isómero A y 10 mg del isómero B. Los dos isómeros de **123a** resultaron inestables en disolución de CHCl_3 a 4 °C, observándose migración del acetal al hidroxilo terciario. Esto hizo que debieran ser utilizados rápidamente y por tanto no pudieron ser caracterizados completamente.

Datos de isómero **123a**-A: R_f = 0.22 (40% EtOAc- CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 1.17 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, CH_3), 1.36 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.50 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.48-1.59 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 1.80 (dt, 1 H, J = 14.2, 2.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 2.37 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.42 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-6), 3.45 (td, 1 H, J = 9.4, 3.4 Hz, H-4), 3.61 (dd, 1 H, J = 11.2, 1.0 Hz, H-6), 3.75 (dd, 1 H, J = 9.0, 4.9 Hz, H-3a), 4.00 (ddd, 1 H, J = 9.2, 6.3, 2.4 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 4.11 (dd, 1 H, J = 4.9, 0.7 Hz, H-7a), 5.10-5.20 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.91 (ddt, 1 H, J = 17.5, 9.9, 7.3 Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 23.2, 26.3, 28.2, 41.0, 41.7, 67.6, 69.5, 69.8, 76.4, 77.7, 78.6, 110.0, 119.5, 131.9. IR (de fracción mezcla, película): 3436, 3074, 2933, 2873, 1638, 1456, 1432, 1379, 1371, 1244, 1218, 1106, 1070, 1053, 871, 797 cm^{-1} . EM (ES) (de fracción mezcla): 295 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 273 $[\text{M}+1]^+$, 242 (100%).

Datos de isómero **123a**-B: R_f = 0.16 (40% EtOAc- CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz), COSY δ 1.20 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, CH_3), 1.36 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.51 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.62-1.89 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 1.91-2.39 (m, 2 H, 2 OH), 2.38 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.40 (d, 1 H, J

= 11.2 Hz, H-6), 3.50 (ddd, 1 H, J = 9.3, 6.8, 4.9 Hz, H-4), 3.59 (dd, 1 H, J = 11.2, 1.0 Hz, H-6), 3.85 (dd, 1 H, J = 9.2, 5.0 Hz, H-3a), 3.94-4.08 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 4.11 (d, 1 H, J = 4.9 Hz, H-7a), 5.11-5.20 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.92 (ddt, 1 H, J = 17.6, 10.0, 7.3 Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 23.5, 26.4, 28.2, 41.1, 41.7, 64.8, 69.6, 70.2, 75.8, 75.9, 77.9, 110.0, 119.4, 132.0. IR (de fracción mezcla, película): 3436, 3074, 2933, 2873, 1638, 1456, 1432, 1379, 1371, 1244, 1218, 1106, 1070, 1053, 871, 797 cm^{-1} . EM (ES) (de fracción mezcla): 295 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 273 $[\text{M}+1]^+$, 242 (100%).

4.5.65. Síntesis de (–)-(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Alil-4-(2-hidroxipropil)tetrahidro-3a*H*-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-2,1'-ciclohexan]-7-ol, 123b.



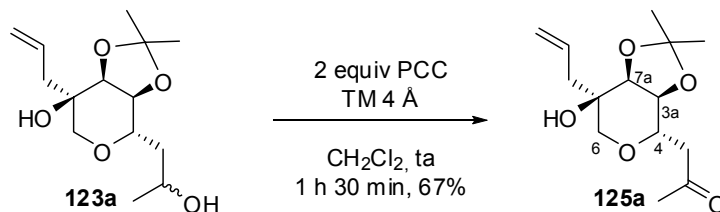
A partir del alcohol **122b** (52 mg, 0.094 mmol) y TBAF (0.28 mL, 1M, 0.282 mmol, 3 equiv) en THF-DMF (8:2), siguiendo el procedimiento general A (5 días, con adición de 1 equiv más de TBAF, 0.1 mL, tras 4 días) se obtuvo el diol **123b**. La purificación cromatográfica (0-40% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **123b** (21 mg, 0.067 mmol, 72%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (3 mg, 0.006 mmol, 6%). Una segunda purificación (0-40% EtOAc- CH_2Cl_2) de una fracción más pequeña condujo a los dos isómeros de **123b** por separado.

Datos de isómero **123b**-A: R_f = 0.38 (40% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ = –16.2 (c = 0.13). ^1H RMN (300 MHz), COSY δ 1.17 (d, 3 H, J = 6.1 Hz, CH_3), 1.38 (m, 3 H, CH_2 ciclohexilo, OH), 1.52-1.73 (m, 9 H, 4 CH_2 ciclohexilo, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 1.81 (dt ap, 1 H, J = 14.2, 3.0 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 2.27 (m, 3 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$, OH), 3.41 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-6), 3.43 (td, 1 H, J = 9.3, 3.6 Hz, H-4), 3.61 (d, 1 H, J = 11.0 Hz, H-6), 3.75 (dd, 1 H, J = 9.0, 5.1 Hz, H-3a), 4.00 (ddd, 1 H, J = 9.2, 6.3, 2.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 4.11 (d, 1 H, J = 4.9 Hz, H-7a), 5.10-5.18 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.92 (ddt, 1 H, J = 17.4, 10.0, 7.2 Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 23.2, 23.6, 24.1, 24.9, 35.5, 38.0, 41.0, 41.8, 67.5, 69.5, 70.0, 76.0, 77.8, 78.9, 110.7, 119.3, 132.1. IR (película): 3435, 2926, 2854, 1642, 1452, 1367, 1263, 1161, 1110, 1037, 927 cm^{-1} . EM (ES): 335 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos de isómero **123b**-B: R_f = 0.30 (40% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ = –20.3 (c = 0.33). ^1H RMN (300 MHz) δ 1.20 (d, 3 H, J = 6.1 Hz, CH_3), 1.22-1.38 (m, 2 H, CH_2 ciclohexilo), 1.53-1.86 (m, 10 H, 4 CH_2 ciclohexilo, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 2.36 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.39 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-6), 3.46 (dt ap, 1 H, J = 8.3, 6.0 Hz, H-4), 3.59 (d, 1 H, J = 11.0 Hz, H-6), 3.86 (dd, 1 H, J = 9.0, 4.9 Hz, H-3a), 3.98 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 4.13 (d, 1 H, J = 4.6 Hz, H-7a), 5.11-5.18 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.93 (ddt, 1 H, J = 17.5, 10.2, 7.1 Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 23.5, 23.6, 24.0, 35.5, 37.9, 41.1, 41.9, 64.9, 69.6, 70.3, 75.5, 76.3, 77.3, 110.7,

119.2, 132.1. **IR** (película): 3429, 2934, 2860, 1641, 1451, 1368, 1276, 1161, 1110, 1037, 726 cm^{-1} . **EM** (ES): 335 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

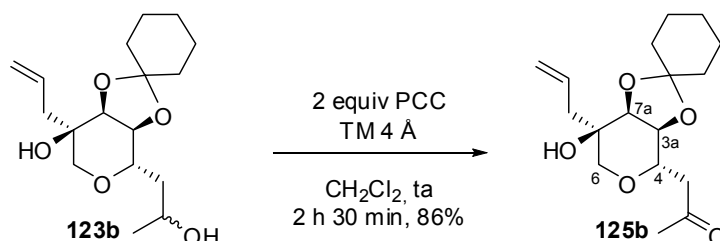
4.5.66. Síntesis de (-)-1-[(3aS,4S,7R,7aS)-7-Alil-7-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-4-il]propan-2-ona, 125a.



A partir del alcohol **123a** (18 mg, 0.066 mmol), PCC (29 mg, 0.132 mmol, 2 equiv) y tamices moleculares 4 Å (198 mg, 3 g/mmol) siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min), se obtuvo la cetona **125a**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **125a** (12 mg, 0.044 mmol, 67%) como un aceite incoloro.

Datos de **125a**: $R_f = 0.34$ (20% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]^{20}_D = -14.3$ ($c = 0.72$). **^1H RMN (300 MHz)** δ 1.35 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.51 (s, 3 H, CH_3 acetal), 1.56 (sa, 1 H, OH), 2.17 (s, 3 H, COCH_3), 2.37 (t ap, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 2.55 (dd, 1 H, $J = 15.9, 8.3$ Hz, CH_2COCH_3), 2.66 (dd, 1 H, $J = 15.9, 2.9$ Hz, CH_2COCH_3), 3.41 (d, 1 H, $J = 11.5$ Hz, H-6), 3.56 (dd, 1 H, $J = 11.2, 1.0$ Hz, H-6), 3.71 (td, 1 H, $J = 9.3, 3.2$ Hz, H-4), 3.79 (dd, 1 H, $J = 9.4, 4.5$ Hz, H-3a), 4.12 (d, 1 H, $J = 4.4$ Hz, H-7a), 5.11-5.19 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.92 (ddt, 1 H, $J = 17.6, 10.0, 7.3$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 26.4 (CH_3 acetal), 28.2 (CH_3 acetal), 30.8, 41.1, 46.5, 69.5, 70.3, 74.2, 75.3, 77.8, 110.2, 119.4 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 132.0 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 206.3 ($\text{C}=\text{O}$). **IR** (película): 3441, 2988, 2933, 1718, 1642, 1436, 1372, 1220, 1151, 1107, 1074, 1052, 921, 870, 756 cm^{-1} . **EM** (ES): 293 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

4.5.67. Síntesis de (-)-1-[(3aS,4S,7R,7aS)-7-Alil-7-hidroxitetrahidro-3aH-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-c]piran-2,1'-ciclohexano]-4-il]propan-2-ona, 125b.

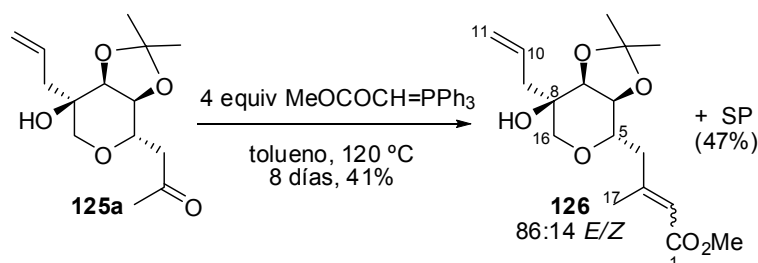


A partir del alcohol **123b** (21 mg, 0.067 mmol), PCC (29 mg, 0.134 mmol, 2 equiv) y tamices moleculares 4 Å (201 mg, 3 g/mmol) siguiendo el procedimiento general (2 h 30 min), se obtuvo la cetona **125b**. La purificación cromatográfica (0-20% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **125b** (18 mg, 0.058 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

Datos de **125b**: $R_f = 0.33$ (20% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]^{20}_D = -1.8$ ($c = 1.32$). **^1H RMN (300 MHz)** δ 1.31-1.44 (m, 2 H, CH_2 ciclohexilo), 1.52-1.78 (m, 8 H, 4 CH_2 ciclohexilo), 2.17 (s, 3 H,

COCH₃), 2.36 (m, 3 H, CH₂=CHCH₂, OH), 2.54 (dd, 1 H, $J = 15.9, 8.5$ Hz, CH₂COCH₃), 2.67 (dd, 1 H, $J = 15.8, 3.0$ Hz, CH₂COCH₃), 3.40 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-6), 3.56 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-6), 3.69 (td, 1 H, $J = 9.0, 3.2$ Hz, H-4), 3.77 (dd, 1 H, $J = 9.3, 4.6$ Hz, H-3a), 4.11 (d, 1 H, $J = 4.4$ Hz, H-7a), 5.09-5.17 (m, 2 H, CH₂=CHCH₂), 5.92 (ddt, 1 H, $J = 17.5, 10.4, 7.3$ Hz, CH₂=CHCH₂). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 23.6 (ciclohexilo), 24.0 (ciclohexilo), 24.9 (ciclohexilo), 30.8 (ciclohexilo), 35.5, 37.9, 41.0, 46.6, 69.6, 70.4, 74.9, 77.3, 110.8, 119.1 (CH₂=CHCH₂), 132.2 (CH₂=CHCH₂), 206.3 (C=O). **IR** (película): 3456, 2936, 2862, 1718, 1641, 1450, 1432, 1366, 1275, 1231, 1164, 1110, 1051, 927, 851, 757 cm⁻¹. **EM** (ES): 643 [2M+Na]⁺, 333 [M+Na]⁺ (100%), 311 [M+1]⁺. **Anal. calcd para C₁₇H₂₆O₅**: C, 65.78; H, 8.44. **Encontrado**: C, 65.53; H, 8.19.

4.5.68. Síntesis de (E)-4-[(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Alil-7-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-4-il]-3-metilbut-2-enoato de metilo, **126.**

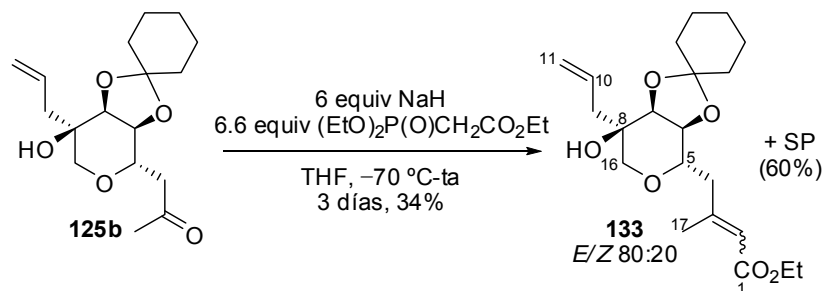


A una disolución de cetona **125a** (4 mg, 0.015 mmol, 1 equiv) en tolueno anhidro (0.1 mL, 5 mL/mmol) en un vial Kimble, se adicionó trifenilfosforanilidén acetato de metilo (21 mg, 0.06 mmol, 4 equiv) y la mezcla se calentó en un baño de silicona a 120 °C hasta que no se observó más evolución (CCF, 8 días). Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10-50% EtOAc-hexano) para obtener una mezcla 86:14 *E/Z* de **126** (2 mg, 0.006 mmol, 41%) como un aceite incoloro, junto con sustrato de partida (2 mg, 0.007 mmol, 47%). (Datos espectroscópicos asignados siguiendo la numeración de ácidos pseudomónicos).

Datos de *E*-**126** (de la mezcla): $R_f = 0.44$ (50% EtOAc-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.36 (s, 3 H, CH₃ acetal), 1.51 (s, 3 H, CH₃ acetal), 2.18 (s, 3 H, H-17), 2.21 (m, 1 H, H-4), 2.37 (m, 2 H, H-9), 2.46 (d ap, 1 H, $J = 14.2$ Hz, H-4), 3.35 (d, 1 H, $J = 11.5$ Hz, H-16), 3.42 (td, 1 H, $J = 9.3, 2.7$ Hz, H-5), 3.57 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-16), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (dd, 1 H, $J = 9.0, 4.6$ Hz, H-6), 4.12 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz, H-7), 5.11-5.19 (m, 2 H, H-11), 5.73 (sa, 1 H, H-2), 5.92 (ddt, 1 H, $J = 16.4, 10.2, 7.3$ Hz, H-10). **IR** (película): 3480, 3077, 2987, 2937, 2874, 1719, 1649, 1436, 1382, 1372, 1221, 1151, 1104, 1076, 1049, 870 cm⁻¹. **EM** (ES): 349 [M+Na]⁺, 327 [M+1]⁺.

Datos parciales de *Z*-**126** (de la mezcla): **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.93 (s, 3 H, H-17), 2.80 (dd, 1 H, $J = 13.3, 9.2$ Hz, H-4), 3.03 (dd, 1 H, $J = 13.5, 3.8$ Hz, H-4), 3.83 (dd, 1 H, $J = 8.8, 5.1$ Hz, H-6), 5.81 (sa, 1 H, H-2).

4.5.69. Síntesis de (-)-(E)-4-[(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Alil-7-hidroxitetrahidro-3a*H*-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-2,1'-ciclohexano]-4-il]-3-metilbut-2-enoato de etilo, **133.**

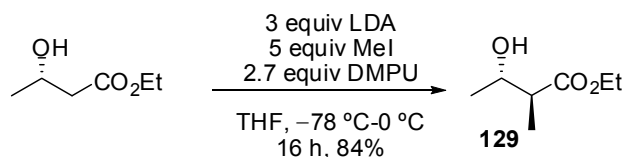


A una suspensión fría (0 °C) de NaH (5 mg, 0.192 mmol, 6 equiv) en THF (0.2 mL, 5 mL/mmol cetona), se añadió gota a gota una disolución de fosonoacetato de trietilo (42 μ L, 0.211 mmol, 6.6 equiv) en THF (0.1 mL, 2 mL/mmol cetona) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se enfrió a -70 °C y se adicionó una disolución de cetona **125b** (10 mg, 0.032 mmol, 1 equiv) en THF (0.1 mL, 2 mL/mmol cetona) agitando desde -70 °C a temperatura ambiente hasta no observar evolución (CCF, 3 días). La reacción se hidrolizó con H₂O (4 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5-20% EtOAc-hexano) para obtener una mezcla 80:20 de *E/Z* **133** (4 mg, 0.011 mmol, 34%) como un aceite incoloro junto con una fracción impura de sustrato de partida (6 mg, 0.019 mmol, 60%). (Datos espectroscópicos asignados siguiendo la numeración de ácidos pseudomónicos).

Datos de *E*-**133** (de la mezcla) R_f = 0.23 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -13.0 (c = 0.71). **¹H RMN (500 MHz)** δ 1.25 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.29-1.40 (m, 2 H, CH₂ ciclohexilo), 1.54-1.74 (m, 8 H, 4 CH₂ ciclohexilo), 2.17 (s, 3 H, H-17), 2.19 (dd, 1 H, J = 14.7, 9.3 Hz, H-4), 2.32-2.41 (m, 3 H, H-9, OH), 2.47 (dd, 1 H, J = 14.7, 2.0 Hz, H-4), 3.35 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-16), 3.40 (td, 1 H, J = 9.3, 2.9 Hz, H-5), 3.57 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-16), 3.72 (dd, 1 H, J = 9.0, 4.9 Hz, H-6), 4.11 (d, 1 H, J = 4.2 Hz, H-7), 4.12 (q, 2 H, J = 7.3 Hz, OCH₂CH₃), 5.11-5.17 (m, 2 H, H-11), 5.72 (s, 1 H, H-2), 5.92 (ddt, 1 H, J = 17.4, 10.0, 7.3 Hz, H-10). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 14.3 (OCH₂CH₃), 19.1, 23.6 (ciclohexilo), 24.0 (ciclohexilo), 24.9 (ciclohexilo), 35.6, 38.1, 41.1, 43.9, 59.5, 69.6, 70.5, 75.5, 77.0, 77.2, 110.6, 117.7, 119.1, 132.2, 156.0, 166.9 (C=O). **IR** (película): 3480, 3077, 2936, 2860, 1716, 1650, 1450, 1367, 1347, 1276, 1225, 1151, 1109, 1043, 927, 758 cm⁻¹. **EM** (ES): 403 [M+Na]⁺ (100%), 381 [M+1]⁺.

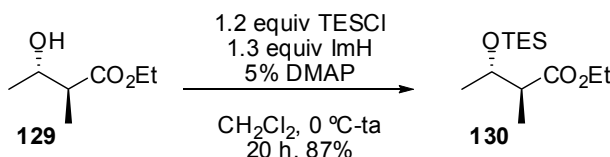
Datos parciales de *Z*-**133** (de la mezcla): **¹H RMN (500 MHz)** δ 1.92 (s, 3 H, H-17), 2.87 (dd, 1 H, J = 13.5, 8.9 Hz, H-4), 2.99 (dd, 1 H, J = 13.5, 4.0 Hz, H-4), 3.34 (d, 1 H, J = 11.0 Hz, H-16), 3.48 (td, 1 H, J = 8.8, 4.4 Hz, H-5), 3.55 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-16), 3.82 (dd, 1 H, J = 8.8, 4.9 Hz, H-6), 5.73 (s, 1 H, H-2).

4.5.70. Síntesis de del fragmento 111.

4.5.69.1. Síntesis de (2S,3S)-3-Hidroxi-2-metilbutanoato de etilo, **129**.²⁰⁸

A una disolución de diisopropilamina (1.84 mL, 13.10 mmol, 3.3 equiv) en THF (8.7 mL, 2.2 mL/mmol substrate) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionó gota a gota *n*-BuLi (7.4 mL, 1.6 M en hexano, 11.91 mmol, 3 equiv). La mezcla se agitó 30 min, se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó lentamente una disolución de (S)-3-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo (525 mg, 3.97 mmol, 1 equiv, previamente filtrado por gele de sílice) en THF (2 mL, 0.5 mL/mmol). La reacción se agitó 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó lentamente MeI (1.2 mL, 19.85 mmol, 5 equiv) seguido de DMPU (1.3 mL, 10.72 mmol, 2.7 equiv). La mezcla se agitó hasta no observar más evolución (CCF, 16 h), se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y se diluyó con Et_2O . Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50-70% Et_2O -hexano) para obtener **129** (487 mg, 3.83 mmol, 84%) como un aceite incoloro.

Datos de **129**: $R_f = 0.28$ (70% Et_2O -hexano). ^1H RMN (300 MHz): δ 1.19 (d, 3 H $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.22 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz, H-4), 1.28 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.44 (quint, 1 H, $J = 7.2$ Hz, H-2), 2.64 (br. s, 1 H, OH), 3.89 (quint, 1 H, $J = 6.5$ Hz, H-3), 4.18 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

4.5.69.2. Síntesis de (2S,3S)-2-Metil-3-(trietilsililoxi)butanoato de etilo, **130**.^{203b}

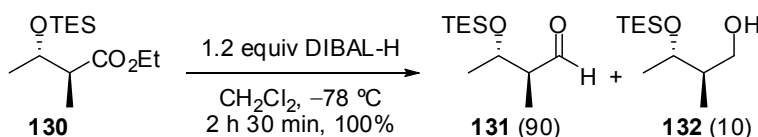
A partir del alcohol **129** (286 mg, 1.95 mmol, 1 equiv), TESCl (0.41 mL, 2.34 mmol, 1.2 equiv), imidazol (172 mg, 2.54 mmol, 1.3 equiv) y DMAP (12 mg, 0.098 mmol, 0.05 equiv) siguiendo el procedimiento general de sililación (20 h) se obtuvo **130**. La purificación cromatográfica (20-50% CH_2Cl_2 -hexano) condujo a **130** (440 mg, 1.70 mmol, 87%) como un aceite incoloro.

Datos de **130**: $R_f = 0.17$ (50% CH_2Cl_2 -hexano). ^1H NMR (300 MHz) δ 0.57 (q, 6 H, $J = 7.9$ Hz, 3 CH_2 TES), 0.92 (t, 9 H, $J = 7.9$ Hz, 3 CH_3 TES), 1.06 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.11 (d,

²⁰⁸ Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269-1277.

3 H, $J = 6.2$ Hz, H-4), 1.24 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.47 (quint, 1 H, $J = 7.1$ Hz, H-2), 3.46 (quint, 1 H, $J = 7.0$ Hz, H-3), 4.10 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

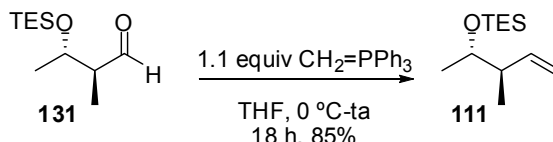
4.5.69.3. Síntesis de (2S,3S)-2-Metil-3-(trietilsililo)butanal, **131**.^{203b}



A una disolución fría (-78 °C) de ester **130** (225 mg, 0.864 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 seco (4.3 mL, 5 mL/mmol) se adicionó gota a gota DIBAL-H (0.69 mL, 1.5 M en tolueno, 1.04 mmol, 1.2 equiv) y la mezcla se agitó a baja temperatura hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 2 h 30 min). La reacción se trató con MeOH (0.8 mL/mmol), dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se adicionó una disolución saturada de sal de Rochelle (8 mL, 10 mL/mmol). Tras agitar toda la noche se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 3 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación cromatográfica del crudo (50-90% CH_2Cl_2 -hexano) condujo a **131** (168 mg, 0.78 mmol, 90%) junto con el alcohol **132** (19 mg, 0.08 mmol, 10%) como aceites incoloros.

Datos de **131**: $R_f = 0.28$ (60% CH_2Cl_2 -hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.58 (q, 6 H, $J = 7.9$ Hz, 3 CH_2 TES), 0.94 (t, 9 H, $J = 7.9$ Hz, 3 CH_3 TES), 1.05 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.21 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz, H-4), 2.38 (ddq, 1 H $J = 2.1, 6.1, 7.0$ Hz, H-2), 4.05 (quint, 1 H, $J = 6.2$ Hz, H-3), 9.75 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, CHO).

4.5.69.4. Síntesis de trietil((2S,3R)-3-Metilpent-4-en-2-ilo)silano, **111**.^{203b}



A una suspensión fría (0 °C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (176 mg, 0.483 mmol, 1.1 equiv) en THF (2.2 mL, 5 mL/mmol aldehyde) se adicionó *n*-BuLi (0.33 mL, 1.6 M en hexano, 0.527 mmol, 1.2 equiv) y la mezcla se agitó desde 0 °C a temperatura ambiente durante 30 min. Tras enfriar a 0 °C, se adicionó lentamente una disolución de aldehído **131** (95 mg, 0.439 mmol, 1 equiv) en THF (0.4 mL, 1 mL/mmol) y se agitó de 0 °C a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del sustrato de partida (CCF, 18 h). La reacción se hidrolizó con MeOH (0.1 mL/mmol) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con hexano y el sobrenadante se filtró por un dedo de gel de sílice. Tras evaporar el

²⁰³ (b) van Innis, L.; Plancher, J. M.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6111-6114.

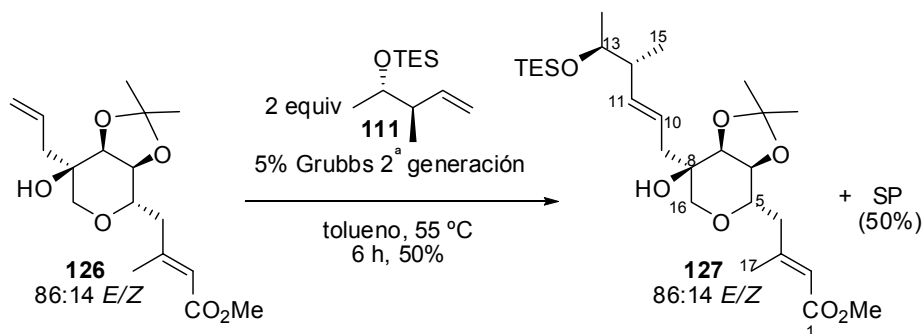
disolvente, el crudo se purificó por cromatografía en columna (0-10% CH₂Cl₂-hexano) para obtener **111** (80 mg, 0.373 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

Datos de **111**: R_f = 0.31 (10% CH₂Cl₂-hexano). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 0.56 (q, 6 H, J = 7.8 Hz, 2 CH₂ TES), 0.94 (t, 9 H, J = 7.8 Hz, 3 CH₃), 0.97 (d, 3 H, J = 4.5 Hz, H-1), 1.06 (d, 3 H, J = 6.2 Hz, CH₃), 2.13-2.24 (m, 1 H, H-3), 3.73 (dt, 1 H, J = 1.8, 4.5 Hz, H-2), 5.0 (m, 2 H, H-5), 5.75 (ddd, 1H, J = 17.7, 7.8, 6.0 Hz, H-4).

4.5.71. Procedimiento general para la metátesis.^{203b}

A una disolución de sustrato (1 equiv) y del alqueno **111** (2 equiv) en tolueno seco (10 mL/mmol) se adicionó 5% de catalizador de Grubbs de segunda generación y se agitó la reacción calentando a 55 °C en baño de silicona durante 6 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con la mezcla adecuada de eluyentes.

4.5.72. Síntesis de (-)-(E)-4-[(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Hidroxi-2,2-dimetil-7-((4*R*,5*S*,*E*)-4-metil-5-(triethylsililoxi)hex-2-enil)tetrahidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-4-il]-3-metilbut-2-enoato de metilo, **127**.



A partir de **126** (4 mg, 0.012 mmol, 1 equiv), **111** (5 mg, 0.025 mmol) y catalizador de Grubbs (0.5 mg, 0.0006 mmol, 0.05 equiv) siguiendo el procedimiento general (6 h) se obtuvo **127**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **127** (3 mg, 0.006 mmol, 50%) como un aceite incoloro. Una segunda purificación cuidadosa condujo a *E*-**127** impurificado con trazas del isómero *Z*. (Datos espectroscópicos asignados siguiendo la numeración de ácidos pseudomónicos).

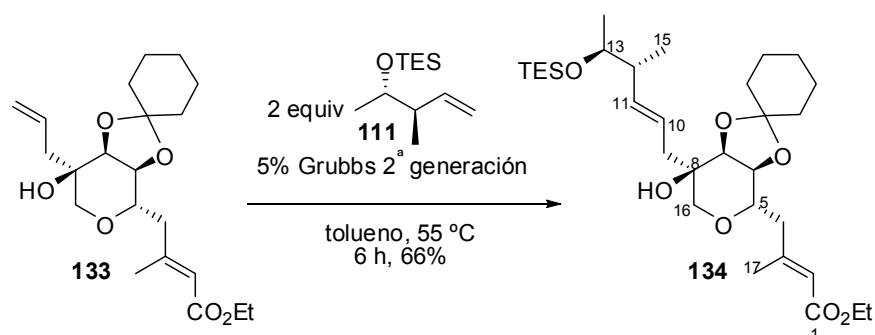
Datos de *E*-**127**: R_f = 0.41 (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -11.0 (c = 0.31). **¹H RMN (300 MHz), COSY** δ 0.56 (q, 6 H, J = 8.1 Hz, (TES) 3 CH₂), 0.93 (t, 9 H, J = 8.0 Hz, (TES) 3 CH₃), 0.97 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, H-15), 1.04 (d, 3 H, J = 6.1 Hz, H-14), 1.35 (s, 3 H, CH₃ acetal), 1.50 (s, 3 H, CH₃ acetal), 2.18 (s, 3 H, H-17), 2.21 (m, 2 H, H-4, H-12), 2.34 (m, 2 H, H-9), 2.47 (d, 1 H, J = 13.4 Hz, H-4), 3.36 (d, 1 H, J = 11.5 Hz, H-16), 3.42 (td, 1 H, J = 9.3, 2.7 Hz, H-5), 3.54 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-16), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (m, 1 H, H-13), 3.71 (dd, 1 H, J = 8.8,

²⁰³ (b) van Innis, L.; Plancher, J. M.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6111-6114.

4.4 Hz, H-6), 4.12 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz, H-7), 5.51 (t ap, 2 H, $J = 4.5$ Hz, H-10, H-11), 5.73 (sa, 1 H, H-2).. ^{13}C RMN (75 MHz), HSQC δ 5.0 (3 CH₂ TES), 6.9 (3 CH₃ TES), 15.6 (C-15), 19.1 (C-17), 20.6 (C-14), 26.3 (CH₃ acetal), 28.2 (CH₃ acetal), 40.2 (C-4), 43.9, 44.2, 50.8 (OCH₃), 69.6, 70.5 (C-16), 71.6 (C-13), 75.9, 76.1 (C-6), 77.8 (C-7), 109.9, 117.3 (C-2), 123.0, 138.0, 156.4, 167.0 (C-1). IR (película): 3481, 2956, 2928, 2874, 1722, 1651, 1456, 1436, 1372, 1221, 1153, 1102, 979, 871, 758 cm⁻¹. EM (ES): 535 [M+Na]⁺ (100%).

Datos parciales de **Z-127** (de la mezcla): ^1H RMN (300 MHz) δ 1.93 (s, 3 H, H-17), 2.78 (dd, 1 H, $J = 13.4, 9.3$ Hz, H-4), 3.03 (dd, 1 H, $J = 13.4, 3.0$ Hz, H-4), 3.80 (dd, 1 H, $J = 8.8, 4.9$ Hz, H-6), 5.81 (sa, 1 H, H-2).

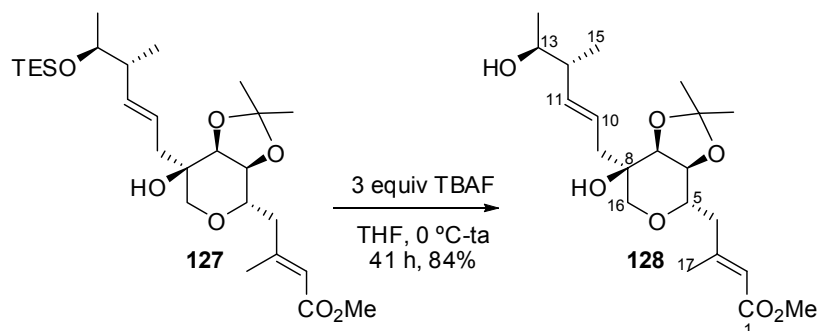
4.5.73. Síntesis de (–)-(E)-4-[(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Hidroxi-7-((4*R*,5*S*,*E*)-4-metil-5-(trietilsililoxi)hex-2-enil)tetrahidro-3a*H*-espiro[[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-2,1'-ciclohexano]-4-il]-3-metilbut-2-enoato de etilo, **134.**



A partir de **133** (3 mg, 0.008 mmol, 1 equiv), **111** (3 mg, 0.016 mmol) y catalizador de Grubbs (0.3 mg, 0.0004 mmol, 0.05 equiv) siguiendo el procedimiento general (6 h) se obtuvo **XX**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a **134** (3 mg, 0.005 mmol, 66%) como un aceite incoloro. (Datos espectroscópicos asignados siguiendo la numeración de ácidos pseudomónicos).

Datos de **134**: $R_f = 0.33$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -9.7$ ($c = 0.35$). ^1H RMN (400 MHz) δ 0.56 (q, 6 H, $J = 8.0$ Hz, (TES) 3 CH₂), 0.93 (t, 9 H, $J = 7.8$ Hz, (TES) 3 CH₃), 0.97 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, H-15), 1.03 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-14), 1.25 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 1.35 (m, 2 H, CH₂ ciclohexilo), 1.54-1.73 (m, 8 H, 4 CH₂ ciclohexilo), 2.17 (d, 3 H, $J = 1.0$ Hz, H-17), 2.14-2.24 (m, 2 H, H-4, H-12), 2.29 (m, 2 H, H-9), 2.47 (d, 1 H, $J = 14.4$ Hz, H-4), 3.35 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, H-16), 3.41 (td, 1 H, $J = 9.3, 2.9$ Hz, H-5), 3.55 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, H-16), 3.70 (dd, 1 H, $J = 9.3, 4.7$ Hz, H-6), 3.71 (d ap, 1 H, $J = 4.3$ Hz, H-13), 4.09 (d, 1 H, $J = 3.9$ Hz, H-7), 4.12 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 5.50 (m, 2 H, H-10, H-11), 5.71 (s, 1 H, H-2). ^{13}C RMN (100 MHz) δ 5.0 (3 CH₂ TES), 6.9 (3 CH₃ TES), 14.3, 15.5, 19.1, 20.5, 23.6, 24.0, 24.9, 31.9, 35.5, 38.1, 40.1, 44.2, 59.5, 69.7, 70.6, 71.6, 75.5, 76.1, 76.4, 110.5, 117.7, 123.2, 137.7, 156.1, 166.6 (C-1). IR (película): 3446, 2927, 2855, 1713, 1650, 1451, 1368, 1263, 1217, 1150, 1108, 1039, 928, 759, 667 cm⁻¹. EM (ES): 589 [M+Na]⁺ (100%), 567 [M+1]⁺.

4.5.74. Síntesis de (*E*)-4-[(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7-Hidroxi-7-((4*R*,5*S*,*E*)-5-hidroxi-4-metilhex-2-enil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-4-il]-3-metilbut-2-enoat de metilo, **128.**

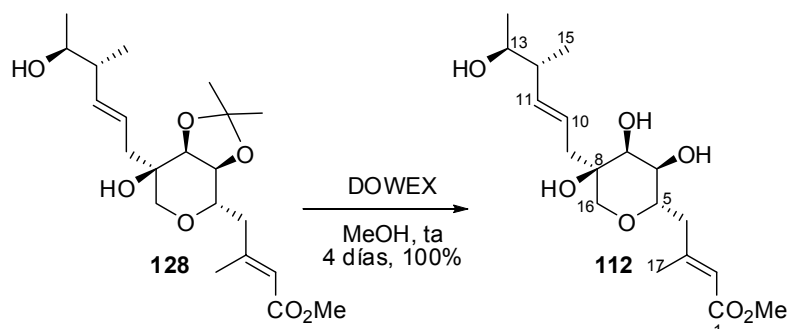


A partir de **127** (3 mg, 0.006 mmol) y TBAF (18 μ L, 1M, 0.018 mmol, 3 equiv), siguiendo el procedimiento general de desprotección A (41 h) se obtuvo el alcohol **128**. La purificación cromatográfica (0-40% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **128** (2 mg, 0.005 mmol, 84%) como un aceite incoloro impurificado con trazas del isómero *Z*. (Datos espectroscópicos asignados siguiendo la numeración de ácidos pseudomónicos).

Datos de *E*-**128**: R_f = 0.16 (40% EtOAc-CH₂Cl₂). **¹H RMN (500 MHz)** δ 1.00 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, H-15), 1.15 (d, 3 H, J = 6.1 Hz, H-14), 1.35 (s, 3 H, CH₃ acetal), 1.50 (s, 3 H, CH₃ acetal), 1.53-1.65 (m, 1 H, OH), 2.13 (dd, 1 H, J = 14.3, 7.0 Hz, H-4), 2.18 (s, 3 H, H-17), 2.25 (m, 1 H, H-12), 2.34 (m, 1 H, OH), 2.34 (t ap, 2 H, J = 8.0 Hz, H-9), 2.47 (d, 1 H, J = 14.7 Hz, H-4), 3.37 (d, 1 H, J = 11.3 Hz, H-16), 3.43 (td, 1 H, J = 9.1, 2.7 Hz, H-5), 3.53 (t, 1 H, J = 6.3 Hz, H-13), 3.54 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-16), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (dd, 1 H, J = 9.0, 4.9 Hz, H-6), 4.13 (d, 1 H, J = 5.1 Hz, H-7), 5.46 (dd, 1 H, J = 15.4, 8.3 Hz, H-10), 5.61 (dd, 1 H, J = 15.4, 7.8 Hz, H-11), 5.73 (s, 1 H, H-2). **EM (ES)**: 421 [M+Na]⁺ (100%).

Datos parciales de *Z*-**128** (de la mezcla): **¹H NMR (500 MHz)** δ 1.93 (s, 3 H, H-17), 2.83 (dd, 1 H, J = 13.5, 9.3 Hz, H-4), 3.00 (dd, 1 H, J = 13.5, 4.0 Hz, H-4), 3.84 (dd, 1 H, J = 8.6, 4.9 Hz, H-6), 5.75 (s, 1 H, H-2).

4.5.75. Síntesis de (*E*)-3-Metil-4-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxi-5-((4*R*,5*S*,*E*)-5-hidroxi-4-metilhex-2-enil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]but-2-enoato de metilo, **112.**

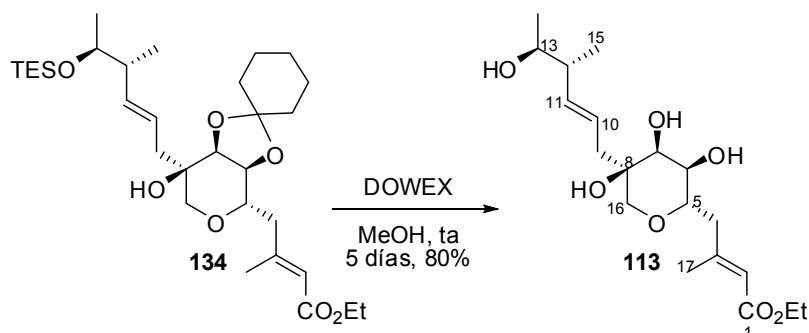


A partir de **128** (2 mg, 0.005 mmol) y resina DOWEX (3 mg, 0.5 g/mmol), siguiendo el procedimiento general de desprotección B (4 días) se obtuvo el alcohol **112**. La purificación cromatográfica (80-100% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **112** ligeramente impuro (2 mg, 0.005 mmol, 100%) como un aceite incoloro impurificado con trazas del isómero *Z*. (Datos espectroscópicos asignados siguiendo la numeración de ácidos pseudomónicos).

Datos de *E*-**112**: $R_f = 0.12$ (EtOAc). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz) δ 0.99 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, H-15), 1.17 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, H-14), 1.59-1.96 (sa, 4 H, 4 OH), 2.11 (q, 1 H, $J = 6.8$ Hz, H-12), 2.20 (s, 3 H, H-17), 2.22 (dd, 1 H, $J = 14.7, 9.5$ Hz, H-4), 2.35 (d, 2 H, $J = 6.3$ Hz, H-9), 2.64 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz, H-4), 3.37 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-16), 3.41 (m, 1 H, H-6), 3.46 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-16), 3.53 (t, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-13), 3.62 (td, 1 H, $J = 9.3, 2.3$ Hz, H-5), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-7), 5.51 (m, 2 H, H-10, H-11), 5.75 (s, 1 H, H-2). **EM** (ES): 381 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 359 $[\text{M}+1]^+$.

Datos parciales de *Z*-**112** (de la mezcla): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz) δ 2.00 (s, 3 H, H-17), 2.30 (d, 2 H, $J = 7.4$ Hz, H-9), 2.79 (dd, 1 H, $J = 13.6, 3.5$ Hz, H-4), 3.00 (dd, 1 H, $J = 13.5, 5.4$ Hz, H-4), 3.86 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, H-7), 5.82 (s, 1 H, H-2).

4.5.76. Síntesis de (+)-(*E*)-3-Metil-4-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxi-5-((4*R*,5*S*,*E*)-5-hidroxi-4-metilhex-2-enil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]but-2-enoato de etilo, **113.**



A partir de **134** (3 mg, 0.005 mmol) y resina DOWEX (3 mg, 0.5 g/mmol), siguiendo el procedimiento general de desprotección B (5 días) se obtuvo el alcohol **113**. La purificación

cromatográfica (80-100% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **113** (2 mg, 0.004 mmol, 80%) como un aceite incoloro. (Datos espectroscópicos asignados siguiendo la numeración de ácidos pseudomónicos).

Datos de **113**: $R_f = 0.18$ (EtOAc). $[\alpha]_D^{20} = +7.2$ ($c = 0.18$). **¹H RMN (400 MHz), COSY** δ 1.00 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃CH(OH)CH(CH₃) H-15), 1.17 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz, H-14), 1.25 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O), 1.53-1.65 (m, 3 H, 3 OH), 2.12 (q, 1 H, $J = 6.8$ Hz, H-12), 2.19 (s, 3 H, H-17), 2.26 (dd, 1 H, $J = 15.0, 9.3$ Hz, H-4), 2.35 (d ap, 2 H, $J = 6.9$ Hz, H-9), 2.62 (d, 1 H, $J = 15.0$ Hz, H-4), 3.38 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-16), 3.39 (m, 1 H, H-6), 3.46 (d, 1 H, $J = 10.8$ Hz, H-16), 3.53 (quint, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-13), 3.62 (t ap, 2 H, $J = 6.7$ Hz, H-5, OH), 3.81 (sa, 1 H, H-7), 4.12 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃CH₂O), 5.49 (dd, 1 H, $J = 15.5, 7.0$ Hz), 5.55 (dd, 1 H, $J = 15.5, 6.3$ Hz), 5.74 (s, 1 H, H-2). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 14.3 (CH₃CH₂O), 16.7, 20.7, 24.3, 31.9, 38.3, 44.9, 59.6, 68.8, 70.0, 71.2, 71.4, 72.5, 74.4, 117.7, 124.6, 138.4, 156.5, 166.6 (C-1). **IR** (película): 3405, 2925, 2854, 1713, 1647, 1463, 1378, 1262, 1217, 1151, 1099, 1045, 759 cm⁻¹. **EM** (ES): 395 [M+Na]⁺ (100%).